

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG DER PHARMAKOKINETIK
VON THIOPENTAL UND FENTANYL BEI NIERENGESUNDEN
UND NIERENKRANKEN PATIENTEN AM BEISPIEL DES
PRIMÄREN UND SEKUNDÄREN HYPERPARATHYREOIDISMUS
MIT HYPERKALZÄMIE

Angelika Weißbauer

*Diss
München*

~~1984~~
1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Anästhesiologie der
Universität München

Vorstand: Professor Dr. med. K. Peter

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG DER PHARMAKOKINETIK
VON THIOPENTAL UND FENTANYL BEI NIERENGESUNDEN
UND NIERENKRANKEN PATIENTEN AM BEISPIEL DES
PRIMÄREN UND SEKUNDÄREN HYPERPARATHYREOIDISMUS
MIT HYPERKALZÄMIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Angelika Weißbauer

aus

München

1984

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. K. Peter
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	29. Januar 1985

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
<u>VORWORT</u>	4
<u>1.0 EINLEITUNG</u>	6
<u>2.0 MATERIAL UND METHODEN</u>	11
2.1 PATIENTENAUSWAHL	11
2.2 GRUPPENZUORDNUNG UND UNTERSCHIEDE IN DER BEHANDLUNG	12
2.3 BEHANDLUNG UND BEOBACHTUNG DER PATIENTEN WÄHREND DER PROBENGWINNUNG UND PROBEN- ABNAHMESCHEMA	13
2.4 PROBENVERARBEITUNG	17
2.5 PROBENMESSUNG	17
2.5.1 Messung von Hämatokrit, Gesamteiweiß, Hämoglobin, Serumproteinen, Osmolarität und Blutgasen	17
2.5.2 Thiopentalbestimmung	18
2.5.3 Fentanylbestimmung	18
2.5.3.1 Prinzip des Radioimmunoassays	18
2.5.3.2 Fentanylbestimmung mittels RIA	21
2.5.3.3 Berechnung der Fentanylkonzentrationen	24
2.5.3.4 Anmerkungen zum Fentanylassay	27
2.5.4 Bestimmung der Plasmaproteinbindung von Thiopental und Fentanyl	31
2.6 BERECHNUNG PHARMAKOKINETISCHER PARA- METER ANHAND DER PLASMAKONZENTRATIONS- ZEITKURVEN	33
2.6.1 Zusammenfassende Gegenüberstellung der verwendeten pharmakokinetischen Parameter	41
2.7 STATISTISCHE AUSWERTUNG	43

3.0	<u>ERGEBNISDARSTELLUNG</u>	44
3.1	ANALYSE DER HOMOGENITÄT DER BEIDEN GRUPPEN IN BEZUG AUF GESCHLECHTS-, ALTERS-, GEWICHTS-, GRÖSSENVERTEILUNG UND NARKOSEDAUER	44
3.2	ERGEBNISDARSTELLUNG FÜR DEN EINZELNEN PATIENTEN	48
3.2.1	Gruppe I	48
3.2.2	Gruppe II	66
3.3	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE UND VERGLEICH ZWISCHEN GRUPPE I UND II	84
3.3.1	Resultate aus den Messungen der Arzneimittelkonzentrationen	84
3.3.2	Vergleichende Betrachtung der blutchemischen Parameter	87
3.3.3	Analyse der Plasmaproteinbinderaten beider Gruppen	88
3.4	ERGEBNISSE DER BERECHNUNGEN DER PHARMAKOKINETISCHEN PROFILE	92
3.4.1	Thiopental	92
3.4.1.1	Verteilungsvolumina	92
3.4.1.2	Clearance	96
3.4.1.3	Halbwertszeiten	96
3.4.2	Fentanyl	97
3.4.2.1	Verteilungsvolumina	97
3.4.2.2	Clearance	100
3.4.2.3	Halbwertszeiten	102
3.5	VERGLEICHE DER PHARMAKOKINETISCHEN PROFILE FÜR THIOPENTAL UND FENTANYL	103
3.6	ARZNEIMITTELGEHALT DES ORGANISMUS MIT DER ZEIT	104
3.7	VERGLEICH DER HÄUFIGKEIT DER PETHIDIN - UND NALOXONGABEN IN BEIDEN GRUPPEN	106

	Seite
4.0 <u>DISKUSSION</u>	108
4.1 EINFÜHRUNG IN DIE PHARMAKOKINETIK UND SUBSTANZEIGENSCHAFTEN VON THIOPENTAL UND FENTANYL	108
4.2 KRITISCHE WÜRDIGUNG DES VERSUCHSAUFBAUES	113
4.3 PHARMAKOKINETIK	116
4.3.1 Distribution	116
4.3.1.1 Thiopental	116
4.3.1.2 Fentanyl	123
4.3.1.3 Zeitabhängigkeit der Distribution	128
4.3.2 Biotransformation, Elimination	131
4.3.2.1 Thiopentalclearance	131
4.3.2.2 Fentanylclearance	134
4.3.3 Distributions- und Eliminationshalbwerts- zeiten	138
4.3.3.1 Thiopental: Distributions- und Eli- minationshalbwertszeiten der nie- renengesunden und niereninsuffizien- ten Patienten mit Hyperparathy- reoidismus	138
4.3.3.2 Fentanyl: Distributions- und Eli- minationshalbwertszeiten nierengesun- der und terminal niereninsuffizien- ter Patienten mit Hyperparathyreoi- dismus	140
4.4 ANALYSE DER UNTERSCHIEDLICHEN INTRAINDIVI- DUELLEN UND DER HOHEN INTERINDIVIDUELLEN VARIABILITÄT DER BESTIMMTEN PARAMETER	143
4.5 KLINISCHE FOLGERUNGEN	146
5.0 <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	148
6.0 <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	151
<u>LEBENSLAUF</u>	162

VORWORT

Für die Vergabe des Themas und die Möglichkeit, die Arbeit am Institut für Anästhesiologie der Universität München durchzuführen, bedanke ich mich bei

Herrn Professor Dr. K. Peter

Für wertvolle Anregungen und Kritik danke ich

Herrn Professor Dr. U. Finsterer

Die vorliegende Arbeit wurde von

Herrn Dr. K. Taeger

am Institut für Anästhesiologie der Universität München angeregt und betreut. Für sein großes Engagement und seine fachliche Unterstützung bin ich ihm zu besonderem Dank verpflichtet.

Für die freundliche Unterstützung, die eine Gewinnung der Blutproben erleichterte, bedanke ich mich bei

Herrn Professor Dr. F. Spelsberg

Für die freundliche Aufnahme im anästhesiologischen Forschungslabor der Klinik, die Unterstützung bei den praktischen Arbeiten und das Anfertigen der Abbildungen danke ich

Frau P. Arnold

Frau I. Fottner

Frau U. Göttler

Frau S. Schiffelholz

Frau E. Unterberg

Für die Beratung bei der statistischen Auswertung bedanke ich mich bei

Herrn P. Dirschedl.

Für die tatkräftige Unterstützung, zahlreiche Diskussionen, konstruktive Kritik und für die gemeinsame Erarbeitung und Formulierung des Kapitels über die Fentanyl-Bestimmung danke ich besonders

Frau Elisabeth Kremmer.

1.0

EINLEITUNG

Im Jahre 1959 wurde von de Castro und Mundeleer (26) die Neuroleptanalgesie (NLA), eine Kombination aus Analgetikum und Neuroleptikum, eingeführt. Ihre Weiterentwicklung führte zu den heute gebräuchlichen Präparaten. Als Analgetikum wird das stark, schnell und relativ kurz wirkende Pethidinderivat Fentanyl verwendet, zur Neuroleptie bedient man sich des Butyrophenonabkömmlings Dehydrobenzperidol (Droperidol). Heute wird in aller Regel zur schnellen Narkoseeinleitung ein Injektionsnarkotikum (z. B. Thiopental) i.v. appliziert und die Narkose mit Droperidol, Fentanyl und einem Lachgas-Sauerstoffgemisch unter Muskelrelaxation fortgeführt (63). Als Vorteile dieses intravenösen Anästhesieverfahrens lassen sich geringe Toxizität, die Aufrechterhaltung einer stabilen Kreislauf-funktion, die gute Analgesie sowie die relativ kurze Wirkung und das meist rasche und schmerzfreie, postoperative Erwachen anführen (33). Die NLA wurde deshalb häufig empfohlen als die Methode der Wahl bei Patienten mit stark reduziertem Allgemeinzustand. Zu dieser Gruppe der Risikopatienten müssen auch Patienten gezählt werden, die funktionell anephisch sind. Sie stellen ein Patienten-kollektiv dar, mit dem der Anästhesist seit Einführung und Verfeinerung der Hämodialyse in viel höherem Maße konfrontiert wird als früher. Nun ist die Anwendung des Fentanyls schon beim Gesunden nicht immer unproblematisch, weil die Menge an Fentanyl, die eine adäquate Analgesie zu erzielen vermag, inderindividuell starke Variationen aufweist und oft nicht abschätzbar ist (36). Dadurch kann es leicht zu einem "Fentanylüberhang" kommen.

Ein Problem der Fentanylanwendung liegt in der Abhängigkeit seiner atemdepressorischen Wirksamkeit vom zerebralen Aktivierungszustand, in dem sich der Patient befindet (43, 64, 71). Dieser ist durch Schmerzreize und Manipulationen kurz nach der Extubation sehr hoch und fällt später, nach erfolgter Übergabe im Aufwachraum, oder auf Station, stark ab. Im Extremfall "verschläft der Patient seinen eigenen Tod" (17), verursacht durch das Wiedereinsetzen der Atemdepression mit dem Abklingen der zerebralen Aktivie-

rung. Unter diesem Gesichtspunkt läßt sich eine additive Gefährdung durch die Gabe von zentral dämpfenden Pharmaka zur Prämedikation oder von früher als kurz wirkend eingestuften Narkotika wie z. B. Thiopental vermuten (64). Für Thiopental ist bekannt, daß es zwar ein Barbiturat mit sehr kurzer narkotischer Wirkung ist, daß aber die Zeit bis zu seiner vollständigen Elimination ähnlich wie im Falle des Fentanyls lange unterschätzt wurde (75, 76, 42). So ist durchaus vorstellbar, daß sich ein Fentanylüberhang zusammen mit Thiopentalkonzentrationen im Plasma, die noch vigilanzmindernd wirken, fatal auswirken kann.

Die meisten Studien zur Pharmakokinetik von Fentanyl und Thiopental wurden an gesunden Freiwilligen durchgeführt. Sogar in dieser wohldefinierten Patientengruppe fand man eine bemerkenswerte interindividuelle Variation in den pharmakokinetischen Parametern (12, 19, 36). Es erscheint logisch, daß eine zusätzlich vorhandene Grunderkrankung die interindividuelle Variation erheblich vergrößern kann. Das soll anhand der Niereninsuffizienz und ihrer pathophysiologischen Veränderungen näher dargestellt werden.

Die erste, meist am unmittelbarsten mit einer Niereninsuffizienz assoziierte Veränderung ist eine Reduktion des renalen Blutflusses und der glomerulären Filtrationsrate. Es ist wohl bekannt, daß die Ausscheidung vieler Medikamente ausschließlich oder hauptsächlich über die Niere erfolgt, wenn auch meist nach Transformation in wasserlöslichere und damit besser nierengängige Produkte. So läßt sich bei Pharmaka, deren Wirkung hauptsächlich durch die Nierenausscheidung beendet wird, anhand der quantitativen Reduktion des renalen Blutflusses und der glomerulären Filtration eine sehr gute Voraussage bezüglich der Dosisanpassung machen. Entsprechende Schemata zur Dosisreduktion sind für die wichtigsten via Niere eliminierten Medikamente erstellt (27, 29, 102, 105). Der umgekehrte Schluß, man müsse also die Dosis nur derjenigen Medikamente reduzieren, die hauptsächlich renal eliminiert werden (103), erscheint jedoch gefährlich und ist deswegen des öfteren kritisiert worden. Denn eine Nierenerkrankung kann auch die Pharmakokine-

Wirkung vor allem durch Redistribution und Metabolismus beendet wird (37, 59). Dies beruht auf einer Modifikation von Parametern, deren ursächlicher Zusammenhang mit der Elimination von Pharmaka weniger offensichtlich ist. Dazu gehört unter anderem die Veränderung des Verteilungsvolumens. Reduktionen des renalen Blutflusses und der glomerulären Filtrationsrate sind vergesellschaftet mit Natrium- und Wasserretention und einem Anstieg des Gesamtkörperwassers. Das kann bei einigen Medikamenten zu einer Vergrößerung des Verteilungsvolumens und des ungebundenen Anteils des Medikaments führen (66, 82). Die Vergrößerung des Verteilungsvolumens zieht eine proportionale Verzögerung der Elimination nach sich, vorausgesetzt, die Medikamentenclearance bleibt konstant (87). Ähnlich wirkt sich eine Anämie als Vergrößerung des Verteilungsvolumens aus, da die Aufnahme eines Medikamentes in die Erythrozyten vermindert ist (32). Eine normochrome, hämolytische Anämie findet sich regelmäßig bei chronischem Nierenversagen. Dafür verantwortlich ist unter anderem eine verminderte Erythropoese durch die knochenmarksdepressorische Wirkung der Urämietoxine und die reduzierte Synthese von Erythropoietin durch die kranke Niere. Dazu kommen chronischer Blutverlust, verstärkt durch Heparinegaben, Hypersplenismus und Hämolyse (47).

Des weiteren ist bei Niereninsuffizienten eine Reduzierung der Plasmaeiweißbindung vieler Medikamente beobachtet worden (2, 59). Verringerungen der Eiweißbindungskapazität kommen bei Niereninsuffizienten sowohl durch eine quantitative als auch qualitative Veränderung der Eiweiße und eventuell Verdrängungsvorgänge durch endogene harnpflichtige Substanzen vor (2, 87, 88, 89). Die dadurch verringerte Plasmaeiweißbindung eines Medikamentes kann sich in einer Vergrößerung des Verteilungsvolumens auswirken (29, 44, 59, 82). Wenn aber zusätzlich das Bindungsvermögen der peripheren Gewebe, wie bei der Niereninsuffizienz möglich, verringert ist, so kommt es bei Überwiegen dieses Effektes letztlich zu einer Verkleinerung des Verteilungsvolumens und einer höheren Arzneimittelkonzentration im Blut. Dies konnte in verschiedenen Studien bestätigt werden (28, 38, 90, 110).

Eine veränderte Plasmaeiweißbindung kann sich aber nach Wilkinson und Shand (113) auch auf die hepatische Clearance einer Substanz auswirken, die keine hohe Extraktionsrate in der Leber besitzt, und deren hepatische Clearance keine Funktion des hepatischen Blutflusses ist. Zu dieser Gruppe der nicht flußlimitierten, sondern kapazitätslimitierten Elimination gehört Thiopental, eventuell auch Fentanyl, doch besteht hierüber in der Literatur keine Einigkeit (68, 70, 92, 93, 94). Eine Beeinflussung der hepatischen Clearance durch die Plasmaeiweißbindung tritt jedoch nur bei Medikamenten mit einer Plasmaproteinbinderate von über 90 % auf. Die hepatische Clearance von Thiopental und Fentanyl wird durch eine bei Niereninsuffizienz veränderte Eiweißbindung also kaum beeinflusst werden, da die mitgeteilten Binderaten unter 90 % liegen (16, 46, 61, 73, 100). Renale Insuffizienz bewirkt manchmal eine Steigerung des Medikamentenmetabolismus als eine Art Kompensation für die verspätete oder behinderte Nierenausscheidung bestimmter Substanzen (37). Dies wurde bei Atropin beobachtet (58), trifft aber wohl mehr für hauptsächlich renal eliminierte Substanzen zu. Besonders für den Fentanylabbau mag aber die Tatsache von Bedeutung sein, daß Metabolite, die entweder noch nicht identifiziert sind oder normalerweise nur in geringer Konzentration vorkommen, bei Nierenkranken vermehrt gefunden worden sind (5, 23). Man weiß nicht sicher, ob diese Derivate durch eine ungewöhnliche Biotransformation auftreten, oder ob eine Verzögerung in der Metabolitenausscheidung eine Anhäufung der üblichen, aber normalerweise nicht meßbar-konzentrierten Derivate bewirkt. Diese sich anhäufenden Metabolite könnten aber auch den freien Anteil der pharmakologisch aktiven Muttersubstanz infolge kompetitiver Verdrängung aus ihrer Eiweißbindung erhöhen. Zweitens wäre es theoretisch möglich, daß ein pharmakologisch unwirksamer Metabolit, der normalerweise durch die Niere ausgeschieden wird, kumuliert und durch eine sogenannte Endprodukthemmung einen verminderten metabolischen Abbau der Ausgangssubstanz in der Leber bewirkt, diesen Ausscheidungsweg also kompetitiv blockiert.

Zum Schluß sei noch kurz angemerkt, daß ein urämischer Patient im Vergleich zum Gesunden bei einer gleich hohen Konzentration ei-

nes Pharmakons im Plasma oft eine sehr viel höhere Sensitivität gegenüber dieser Substanz zeigt. So wurde von Dundee und Richards 1954 (30) gezeigt, daß man bei urämischen Patienten eine wesentlich geringere Dosis Thiopental benötigt als bei Gesunden, um eine Narkose zu induzieren. Die meningeale und zerebrale Permeabilität ist oft gesteigert bei renaler Insuffizienz (34, 35). Des weiteren verändert eine verschlechterte Nierenfunktion die Konzentration und den Austausch von Elektrolyten, Enzymen, Glucose und Lactat im Gehirn (86, 108). All diese Störungen können zu einer Hypersensitivität des Nervensystems gegenüber Medikamenten bei urämischen Patienten beitragen. Es wäre deshalb gefährlich, sich nur auf die pharmakokinetischen Daten zu fixieren und den klinischen Eindruck, sprich die Pharmakodynamik, außer acht zu lassen.

Wie aus obigen Ausführungen ersichtlich, ist die Vorhersehbarkeit von Auswirkungen einer Niereninsuffizienz auf die Pharmakokinetik von hauptsächlich nicht renal eliminierten Medikamenten wie Fentanyl und Thiopental nicht so klar, wie bei den renal eliminierten. Ganz offensichtlich läßt sich bei den verschiedenen, theoretisch möglichen und zum Teil gegenläufig wirkenden Mechanismen nicht einmal die Tendenz festlegen, ob Thiopental und Fentanyl eine verlängerte oder verkürzte Wirkungsdauer beim anephrischen Patienten besitzen. Bis auf die Arbeit von Corall et al. (24) standen dem Anästhesisten zum Zeitpunkt des Beginns dieser Untersuchung keine systematischen Vergleiche eines nierengesunden und eines funktionell anephrischen Kollektivs als Richtlinie zur Verfügung, ob und wie er die zwei in der Anästhesie mit am bedeutendsten Pharmaka Thiopental und Fentanyl beim Nierenkranken im Vergleich zum Nierengesunden dosieren sollte.

Ziel der vorliegenden Studie ist es deshalb, mit Hilfe pharmakokinetischer Modelle und Parameter zu Aussagen zu kommen, ob und in welchem Umfang sich die Pharmakokinetik von Thiopental und Fentanyl bei einem funktionell anephrischen chirurgischen Patientenkollektiv von einem nierengesunden chirurgischen Patientengut unterscheidet bei möglichst gleichen klinischen Voraussetzungen.

2.0 MATERIAL UND METHODEN

2.1 PATIENTENAUSWAHL

Da Art, Dauer, Schmerzhaftigkeit, Blutverlust und viele andere Komponenten einer Operation Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines Medikaments entscheidend beeinflussen können, erschien es einem Vergleich am dienlichsten, Kollektive von Patienten mit der gleichen Operation, aber einer völlig unterschiedlichen Nierenfunktion gegenüberzustellen und zu betrachten. Dazu bot sich idealerweise das Krankheitsbild des primären und sekundären Hyperparathyreoidismus mit Hyperkalzämie an. Dessen pathophysiologische Entstehung soll kurz dargestellt werden, um verständlich zu machen, warum bei diesen Krankheitsbildern zwar dieselbe Operation durchgeführt wird, die Nierenfunktion aber beim ersten zumindest über einen gewissen Zeitraum hinweg funktionell intakt ist, während man beim zweiten ein funktionell anephrisches Bild sieht. Als primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT) bezeichnet man einen Zustand vermehrter Parathormonsekretion ohne erkennbaren physiologischen Sekretionsstimulus, der unvermeidlich zu einer Hyperkalzämie führt. Pathologisch-anatomisch liegen diesem Krankheitsbild eine oder mehrere vergrößerte Nebenschilddrüsen (Adenom, Hyperplasie, selten Karzinom) zugrunde, mit deren Beseitigung die Krankheit, deren Ätiologie unbekannt ist, geheilt werden kann.

Man unterscheidet klinisch zwei primäre Hyperparathyreoidismusformen, nämlich eine mit vorwiegend ossärer Beteiligung bis hin zum heute seltenen Bild der Ostitis fibrosa cystica generalisata von Recklinghausen und eine mit vorwiegend renaler Manifestation der Hyperkalzämie, die bis zu einer terminalen Niereninsuffizienz führen kann. Dieses Krankheitsbild ist dann vom sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) mit Hyperkalzämie nicht mehr zu unterscheiden.

Diesem sHPT liegt eine Aktivierung der Nebenschilddrüsen durch einen erhöhten Serumphosphatspiegel zugrunde, d. h., die erhöhte

Parathormon-Inkretion ist im Gegensatz zum pHPT die Antwort auf eine Hyperphosphatämie mit Hypokalzämie. Kommt es dabei zu einer Störung des Rückkoppelungsmechanismus in dem Sinne, daß die Nebenschilddrüsen praktisch unabhängig von der Serumkalziumkonzentration vermehrt Parathormon produzieren, so liegt nach alter Nomenklatur ein tertiärer HPT vor, heute auch sekundärer HPT mit Hyperkalzämie genannt. Das pathologisch-anatomische Substrat ist eine diffuse Hyperplasie aller Nebenschilddrüsen. Man differenziert hier von den Ursachen für die Hyperkalzämie ausgehend in einen sekundär renalen und einen sekundär intestinalen HPT. Bei sHPT wird als Hauptursache eine durch die zugrundeliegende Niereninsuffizienz bedingte mangelhafte Bildung des $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ in den Nieren angesehen. Es fehlt also das $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$, welches der wirkungsvollste D_3 -Metabolit für die Förderung der intestinalen Kalziumresorption ist. Fazit: Sowohl primärer als auch sekundärer HPT haben gemeinsam eine Hyperkalzämie, die sich unter anderem in gastrointestinalen, kardialen, neurologischen, neuromuskulären und psychiatrischen Symptomen äußert, sowie renale, ossäre und Gelenks-Manifestationen zeigt. Diese Hyperkalzämie und das Fortschreiten der Symptomatik kann bei beiden Krankheitsbildern unterschiedlicher Genese und unterschiedlicher Nierenfunktion mit der gleichen Operation, einer Parathyreoidektomie gestoppt werden.

2.2 GRUPPENZUORDNUNG UND UNTERSCHIEDE IN DER BEHANDLUNG

Über einen Zeitraum von ca. einem dreiviertel Jahr wurde jeder Patient, der am Klinikum Großhadern an einem primären HPT (Gruppe I) oder einem sekundären HPT mit Hyperkalzämie (Gruppe II) operiert wurde und seine Zustimmung gab, in die Studie aufgenommen, wobei folgende Ausschlußkriterien festgelegt waren: Patienten aus Gruppe I mit einem pHPT, die als Kontrollgruppe fungieren sollten, durften zur Sicherung einer ausreichend intakten Nierenfunktion kein Serumkreatinin über 1 mg/100 ml aufweisen, während Patienten mit einem sekundären Hyperparathyreoidismus mit Hyper-

kalzämie dann als sicher funktionell anephrisch der Gruppe II zugeordnet werden konnten, wenn sie seit längerer Zeit dialysepflichtig gewesen waren. In beiden Patientengruppen wurde darauf geachtet, Patienten mit einem anamnestisch bekannten Leberleiden vom Versuch auszuschließen. Beide Patientenkollektive wurden einheitlich 15 Minuten vor Anästhesiebeginn mit Pethidin (1mg/kg Körpergewicht), Promethazin (0,5 mg/kg Körpergewicht) und Atropin (0,5 mg) prämediziert.

2.3 BEHANDLUNG UND BEOBACHTUNG DER PATIENTEN WÄHREND DER PROBENGEWINNUNG UND PROBENAB- NAHMESCHEMA

Zur Narkoseeinleitung wurde an einem der beiden Arme (bei Gruppe II am shuntfreien Arm) eine proximale Nadel gelegt, welche für die Injektion der Narkosemittel bestimmt war und eine distale Nadel (Nr. 14) mit 3-Wege-Hahn für die Blutabnahme. Durch eine Blutdruckmanschette, die zwischen den beiden Kanülen plaziert war, konnte verhindert werden, daß Blut aus dem Bereich der zur Injektion verwendeten Kanüle aspiriert wurde. Es wäre wünschenswert gewesen, zur Blutentnahme eine arterielle Nadel zur Verfügung zu haben - aus ethischen Gründen erschien dies jedoch bei dem dialysepflichtigen und damit existentiell auf einen Shunt angewiesenen Patientenkollektiv nicht verantwortbar. Wir nahmen deshalb einheitlich bei beiden Gruppen venöses Blut ab, obwohl bekannt ist, daß die Thiopentalkonzentration in der frühen Verteilungsphase im venösen Teil signifikant niedriger und während der terminalen Phase der Verteilung etwas höher ist als im arteriellen Blut (siehe Abbildung 1). Auch Hess, Herz und Friedel (51) zeigten 1971, daß beim Fentanyl die venöse Konzentration in den ersten fünf bis zehn Minuten niedriger war als die arterielle Konzentration. Da während der Zeit der größten arterio-venösen Konzentrationsdifferenz, in den ersten Minuten nach Injektion (Abb. 1) sowieso keine Blutentnahme erfolgte, konnte der venöse Abnahmemodus ohne Beeinträchtigung des Versuchszieles in Kauf genommen

werden. Als Infusion während der Zeit der Probengewinnung waren erlaubt: Kochsalz (NaCl 0,9 %), Vollelektrolytlösung, 5 % Glucose in beliebigen Mengen und, falls erforderlich, Humanalbumin, Erythrozytenkonzentrat, oder Vollblut. Nach Abnahme eines Kontrollwertes erfolgte die Narkoseeinleitung mit Thiopental (4 mg/kg Körpergewicht in 60 sec) und Pancuronium nach Bedarf. Fentanyl wurde fünf Minuten nach der Thiopentalgabe in einer Dosis von 10 µg/kg Körpergewicht als einmaliger Bolus injiziert, wobei der Anästhesist darauf zu achten hatte, kein Fentanyl nachzuinjizieren, sondern die Analgesie durch entsprechende Halothangabe (0,2 - 1,5 Vol.-%) aufrechtzuerhalten. Nach erfolgter Intubation erhielt der Patient ein N₂O/O₂-Gemisch (2,6 : 1,4) und Halothan zur Beatmung je nach Analgesie- oder Narkosebedarf. Die Blutentnahmen erfolgten in konus-heparinisierten Plastikspritzen nach Entnahme eines Vorlaufs von ca. 2 ml.

Nach Abnahme von jeweils 8 ml (+ 2 ml anaerob gewonnenen Blutes bei Probe 1 - 6) wurde die Nadel mit physiologischer NaCl-Lösung nachgespült, um sie durchgängig zu halten.

Die Blutentnahmen wurden gemäß Tabelle 1 vorgenommen, die die zeitliche Zuordnung zwischen Blutentnahme und Narkosemittelinjektion verdeutlichen soll und zugleich die darin gemessenen Parameter aufführt. Daraus ist ersichtlich, daß bei den Proben (Nr. 1 - 6) 2 ml Blut unter anaeroben Bedingungen für die Blutgasanalyse gewonnen wurden. Diese transportierten wir in Eiswasser zur Blutgasanalyse. Bei Operationsende und Extubation des Patienten war der die Narkose führende Anästhesist gehalten, Naloxon (Narkanti[®]) als Fentanylantagonisten nur dann zu verwenden, wenn der Patient tatsächlich eine relevante Atemdepression zeigte. Das Verhalten des Patienten im Aufwachraum, insbesondere fortbestehende oder nachlassende Analgesie, sowie auftretende oder erneut auftretende Atemdepression dokumentierte immer derselbe Beobachter. Bei Klagen des Patienten im Aufwachraum über Schmerzen wurden 25 mg Pethidin i.v. gegeben, bei einer stärkeren Atemdepression verbunden mit Schläfrigkeit des Patienten wurde Naloxon in einer Dosis von 0,04 - 0,12 mg i.v. und/oder i.m. verabreicht.

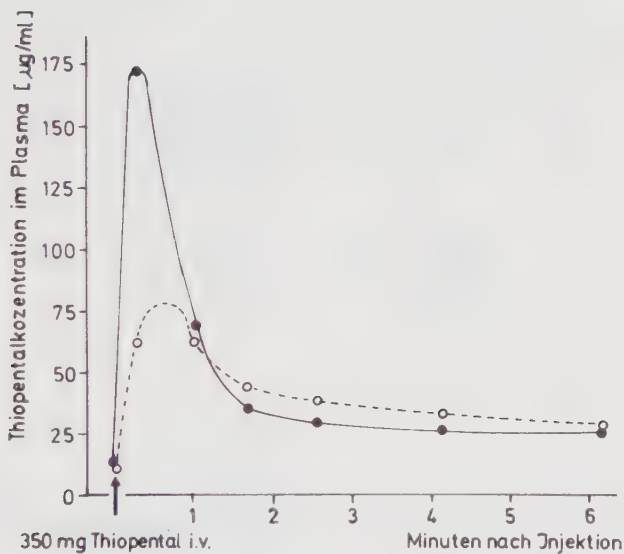


Abb. 1 Thiopentalplasmakonzentration (µg/ml) nach schneller Injektion von 350 mg Thiopentallösung: ausgezogene Linie entspricht dem arteriellen, gestrichelte Linie dem venösen Konzentrationsverlauf über die Zeit (aus 8, nach Doenicke aus 84).

TABELLE 1

Probenabnahmeschema: Zeitpunkt der Injektion von Thiopental (4 mg/kg KG) und Fentanyl (10 µg/kg KG) und zeitliche Zuordnung der Blutprobenentnahme sowie Art der daraus bestimmten Parameter.

Proben-Nr.	Zeit [min]	Medikament	Messungen	Proben-vol.
1	Kontrollwert		Blutgase, Osmolarität, Hb, Hk, Ges.-Eiweiß, Elektrophorese, Fentanyl (+ freie Fraktion bei Probe Nr. 3 - 6), Thiopental (+ freie Fraktion bei Probe Nr. 2 - 6)	
2	3'	← Thiopental (4 mg/kg · KG)		
3	5'			8 ml + 2 ml
4	10'	← Fentanyl (10 µg/kg · KG) (Injektion unmittelbar nach Abnahme von Probe Nr. 3)		(anaerob)
5	15'			
6	20'			
7	25'			
8	30'			
9	45'			
10	60'		Hb, Hk, Ges.-Eiweiß, Elektrophorese, Fentanyl, Thiopental	8 ml
11	90'			
12	120'			
13	180'			
14	240'			
15	300'			
16	360'			
17	420'			

2.4 PROBENVERARBEITUNG

Unmittelbar nach der Blutentnahme wurde eine Blutgasanalyse erstellt. Aus den abgenommenen 8 ml Blut ermittelten wir sofort Hk und Hb, danach wurde der Rest des Blutes bei 3.000 g für zehn Minuten zentrifugiert (Labofuge II, Heraeus Christ). Aus dem abgeheberten Plasma bestimmten wir die Gesamt-Eiweiß-Konzentration und die Osmolarität und führten die Gleichgewichtsdialysen zur Ermittlung der Plasmaproteinbindung von Thiopental und Fentanyl durch. Das verbleibende Plasma wurde bei -70 °C in einem Kelvinator (Series 100, Manitowoc, Wisc., USA) für maximal ein dreiviertel Jahr tiefgefroren.

2.5 PROBENMESSUNG

2.5.1 MESSUNG VON HÄMATOKRIT, GESAMT-EIWEISS, HÄMOGLOBIN, SERUMPROTEINEN, OSMOLARITÄT UND BLUTGASEN

Die Hämatokritmessung erfolgte mit der Hämatokritzentrifuge und einem Hämatokrit-Reader (beide: Hawksly, England). Die Konzentration des Gesamt-Eiweißes im Plasma wurde mit der Biuretmethode gemessen (Testkombination: Boehringer-Mannheim). Die Hämoglobinkonzentration ermittelten wir nach der Hämoglobincyanid-Methode (Testkombination: Boehringer-Mannheim). Die Zusammensetzung der Serumproteine bestimmten wir mittels Elektrophorese (IL Boskamp GmbH, automatische Auswertung mittels Hirschmann elscript 1). Die Osmolarität konnte mit Hilfe eines Osmometers (Vogel) festgestellt werden. Die Blutgasanalyse wurde an einem vollautomatischen Blutgasanalysegerät vorgenommen (AVL 940 Graz, Österreich).

2.5.2 THIOPENTALBESTIMMUNG

Die Thiopentalmessung erfolgte gaschromatographisch (Modell 5840, Hewlett Packard). Der Extrahierungsvorgang wurde von M.J. van Hamme und M.M. Ghoneim (109) übernommen. Da mit der von den Autoren angegebenen flüssigen Phase (5 % OV₁ auf Chromosorb W - HP 100 - 120 mesh) ein exzessives Tailing der Peaks auftrat, wurde die Methode folgendermaßen modifiziert:

- Säulenfüllung (101): 3 % Poly-A-103 auf Chromosorb W - HP 80 - 100 mesh, Glassäulen 6/2 mm, Außen-, Innendurchmesser, Länge 4 Fuß, silanisiert mit Dimethyldichlorsilan (Serva Heidelberg)
- Ofentemperatur: 210 °C
- Einspritzblocktemperatur: 230 °C
- Detektortemperatur: 300 °C
- Flammenionisationsdetektor: Trägergas Helium (20 ml/min.)
- Brenngase: Luft 300 ml/min., Wasserstoff 40 ml/min.

Abbildung 2 zeigt ein typisches Chromatogramm, das mit der beschriebenen Methode aufgenommen wurde.

2.5.3. FENTANYLBESTIMMUNG

2.5.3.1 Prinzip des Radioimmunoassays

Zur Bestimmung des Fentanyls wurde ein Radioimmunoassay (RIA) benutzt. Einem RIA liegt folgendes Prinzip zugrunde (67): werden die zu messenden Proben, eine bekannte Menge Tracer (radioaktiv markierter Stoff, hier: tritiiertes Fentanyl, chemisch mit der zu analysierenden Substanz identisch, hier: Fentanyl) und Antikörper gemeinsam inkubiert, so konkurrieren die zu bestimmende Substanz und der Tracer um eine konstante und begrenzte Anzahl von Bindungsstellen an den Antikörpern.

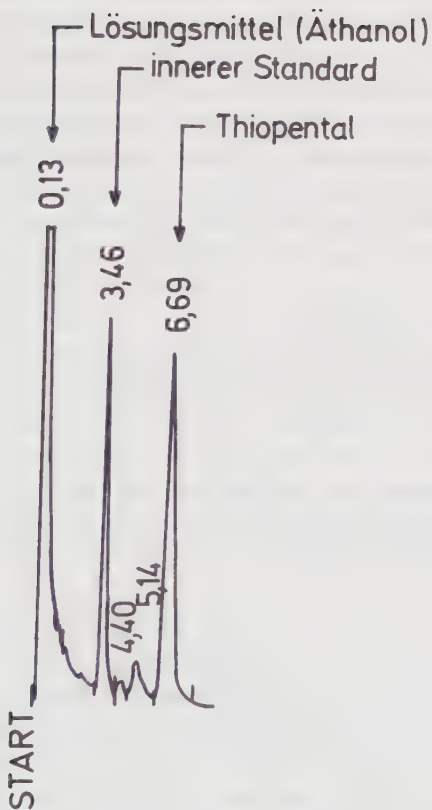


Abb. 2

Typisches Chromatogramm zum Nachweis von Thiopental, das mit der beschriebenen Methode erhalten wurde. Als innerer Standard wurde Butobarbitursäure verwendet. Die Zahlen über den Peaks entsprechen Retentionszeiten. Das Peak bei 4,4 Minuten entspricht Pentobarbital, bei 5,14 Minuten einer nicht identifizierten Verunreinigung.

Die Konzentrationen der Reaktionskomponenten im Testansatz sind dabei so gewählt, daß um so mehr Tracer gebunden wird, je weniger zu analysierende Substanz vorhanden ist. Nach der Gleichgewichtseinstellung zwischen den Reaktionskomponenten werden antikörpergebundener und freier Anteil des Tracers durch ein geeignetes Verfahren getrennt, und in einer der beiden Fraktionen die Radioaktivität bestimmt. Die Angabe der Konzentration der zu bestimmenden Substanz wird an einer Eichkurve abgelesen. Sie wird erstellt, indem man verschiedene Standardproben unterschiedlicher, aber bekannter Antigenkonzentration mit gleicher Menge Tracer um die Antikörperbindungsstellen konkurrieren läßt.

Folgende Voraussetzungen müssen für einen RIA erfüllt sein:

- a) Die zu untersuchende Substanz muß antigene Eigenschaften besitzen. Hat sie diese nicht, wie dies bei Fentanyl der Fall ist, so bewirkt z. B. die Konjugierung eines geeigneten Fentanylderivats mit z. B. Albumin, daß aus dem Hapten ein Vollantigen wird.
- b) Dieses Vollantigen ruft nach Injektion Antikörper hervor, die aber nur dann für einen radioimmunologischen Nachweis infrage kommen, wenn sie extrem spezifisch sind und noch in starker Verdünnung stöchiometrisch mit dem Antigen reagieren.
- c) Die Reaktionsbedingungen sollen so gewählt werden, daß in Abwesenheit nichtmarkierter Antigene ca. 50 % der markierten Antigene durch den Antikörper gebunden werden.

2.5.3.2 Fentanylbestimmung mittels RIA

Für Fentanyl wurde zuerst von Henderson et al. ein RIA beschrieben (49). Der in unserer Arbeit benutzte RIA wurde von Michiels et al. entwickelt (74). Die Antikörperspezifität dieses RIAs für Fentanyl ist sehr hoch. Michiels et al. haben gezeigt, daß die Antigen-Antikörper-Reaktion weder vom Neuroleptikum Droperidol, noch vom Morphinantagonisten Naloxon beeinflusst wird. Beides sind Substanzen, die bei der Neuroleptanästhesie eventuell zum Einsatz kommen. Eine Antikörperbindung dieser Substanzen würde eine erhöhte Fentanylkonzentration im Plasma vortäuschen. Fentanylmetabolite reagieren 200fach schwächer mit dem Antikörper als Fentanyl (74). Eine Kreuzreaktion mit anderen Plasmabestandteilen kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden. Die in dieser Arbeit verwendeten Kits (Fen-RIA-200) stammen vom Institut National des Radioelements Belgien.

Zunächst soll das Pipettierschema des Radioimmunoassays beschrieben werden. Die einzelnen Arbeitsschritte werden dann im folgenden Abschnitt näher erläutert.

TABELLE 2

Pipettierschema des Radioimmunoassays

	T	O	A ₁ - A ₇	P	NSB
a) Antiserum (ml)	-	0,1	0,1	0,1	-
b) Probe (ml)	-	-	-	0,05 - 0,5	-
c) Puffer (ml)	0,8	0,5	0,5	0,45 - 0	0,6
d) Standard (ml)	-	-	0,05	-	-
e) 30 % MeH ₂ O (ml)	0,05	0,05	-	0,05	0,05
f) ³ H Fentanyl (ml)	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
g) Inkubation: 1 Stunde bei Raumtemperatur					
h) Dex.Kohle (ml)	-	0,2	0,2	0,2	0,2
i) Inkubation: 2 Stunden bei Raumtemperatur					
j) Zentrifugation					
k) Abpipettieren des Überstandes					
l) Zählen der Aktivität des Überstandes					

Legende:	MeH ₂ O	:	Methanolwasser
	Dex.Kohle	:	Dextran-Kohle-Gemisch
	T	:	Totalaktivität
	O	:	Zero Standard
	A ₁ - A ₇	:	Standards
	A ₁	:	4 ng Fentanyl/50 µl Methanolwasser
	A ₂	:	2 ng "
	A ₃	:	1 ng "
	A ₄	:	0,5 ng "
	A ₅	:	0,2 ng "
	A ₆	:	0,1 ng "
	A ₇	:	0,05 ng "
	P	:	Patientenproben
	NSB	:	unspezifische Bindung

- Zu a) Das lyophilisierte Antiserum wurde in 10 ml Phosphatpuffer aufgelöst (siehe C) und je 100 µl davon in die Reaktionsgefäße einpipettiert. (Reaktionsgefäße, 1,5 ml, Art. 3810, Varipette 1 - 100 µl, Varipette 100 - 1000 µl, Eppendorf, Hamburg).
- Zu b) Plasma und Dialysate wurden nach dem Auftauen 30 Sekunden geschüttelt und in den der zu erwartenden Konzentration entsprechenden Volumina eingesetzt.
- Zu c) Die Phosphatpuffertrockenmischung wurde in 100 ml destilliertem Wasser aufgelöst und mit derselben Menge an zentrifugiertem tiefgefrorenem Frischplasma gemischt (62). Das Ansatzvolumen füllten wir mit diesem Puffer ad 900 µl auf.
- Zu d) Aus der Stammlösung des Standards, die 40 ng Fentanyl/50 µl enthielt, konnten mit 30 % Methanolwasser (Methanol purum, Nr. 6009, Merck, Darmstadt) folgende Standardverdünnungen hergestellt werden: 4; 2; 1; 0,5; 0,2; 0,1; 0,05 ng/50 µl.
- Zu f) Kurz vor der Eingabe wurde die in Äthanol gelöste, Tritium-markierte Fentanyllösung mit 4,8 ml Methanolwasser verdünnt.

- Zu g) Anschließend mußten die Proben kurz geschüttelt und zwei Stunden bei Raumtemperatur mit 25 Umdrehungen pro Minute auf einem Überkopfratator inkubiert werden (RIA Rotator 200; Heidolph, Kehlheim).
- Zu h) Das Dextran-Kohle-Gemisch mußte vor Verwendung in 25 ml Phosphatpuffer suspendiert und unter ständigem Rühren auf die Reaktionsgemische pipettiert werden. Das Reaktionsgefäß zur Bestimmung der Totalaktivität erhielt kein Dextran-Kohle-Gemisch.
- Zu i) Daran schloß sich eine zweite Inkubationsphase unter gleichen Bedingungen wie zu g) von einer Stunde an.
- Zu j) Die Proben zentrifugierten wir bei 5.590 g zehn Minuten ungebremst.
- Zu k) Vom Überstand, der die Antigen-Antikörper-Komplexe enthielt, wurden 750 µl abpipettiert und mit 10 ml Szintillator in Szintillationsgefäße gegeben und 30 Sekunden homogenisiert. (Szintillator: Picoflour 30, Packard Instruments, Frankfurt; Zählfläschchen: Zinsser-Polyvials, Art. 3071401, Zinsser Analytic, Frankfurt).
- Zu l) Die Proben wurden im Flüssigszintillationszähler (Beta-counter, bF betaszint 5000/300 A, Laboratorium Prof. Dr. Berthold, Wildbad (80), 30 Minuten dunkeladaptiert und dann zehn Minuten bei 15 °C gezählt. Alle Proben wurden mindestens zweimal gemessen.

2.5.3.3 Berechnung der Fentanylkonzentrationen

Als erstes war die Bindungsfähigkeit des Systems zu ermitteln. Sie berechnet sich nach folgender Gleichung:

Gleichung 1:

$$\frac{B_o}{T} \times 100 = \frac{\text{"zero standard" (cpm)}}{\text{"total activity" (cpm)}} \times 100 (\%)$$

Bo: Zählrate (cpm) des "zero standard" (0), welcher nur Antiserum, Puffer und tritiiertes Fentanyl enthält (siehe Tab. 2).

T: Zählrate (cpm) der "total activity" (T), welche nur Puffer und tritiiertes Fentanyl enthält (siehe Tab. 2).

Die Bindungsfähigkeit des Systems erlaubt eine Aussage über das Verhältnis der Konzentrationen des tritiierten Fentanyls zu den Fentanylantikörpern im Testansatz. Eine zu hohe Antikörper-Konzentration reduziert die Nachweisempfindlichkeit des Radioimmunoassays; das tritiierte Fentanyl wäre unter diesen Bedingungen vollständig an die Antikörper gebunden, und erst hohe Fentanylkonzentrationen in den Patientenplasmen könnten einen Teil des tritiierten Fentanyls aus der Antigen-Antikörper-Bindung verdrängen. Bei einer zu geringen Antikörpermenge müßte tritiiertes Fentanyl in einer noch niedrigeren Konzentration eingesetzt werden; dies würde die schon geringe Aktivität und damit die Zählausbeute noch weiter reduzieren. Danach wurde von den Zählraten der Standardlösungen und der Proben die Zählrate der unspezifischen Bindung (NSB in cpm) abgezogen, und das Resultat durch den mit NSB korrigierten "zero standard" dividiert:

Gleichung 2:

$$y = \frac{B - NSB}{B_o - NSB} \times 100 (\%)$$

Bo: siehe oben

B: Zählrate (cpm) der Standardlösungen oder Patientenseren

NSB: Zählrate (cpm) der unspezifischen Bindung

Es resultiert ein Zählratenverhältnis y , das wir durch eine weitere Transformation (95) linearisiert haben:

Gleichung 3:

$$\text{logit } z = \ln \frac{y}{100 - y}$$

logit: Bezeichnung der Transformation

ln: natürlicher Logarithmus

Die Fentanylkonzentrationen wurden auf der logarithmischen x-Achse abgetragen. Ein Beispiel für die Auswertung zeigt Tabelle 3.

TABELLE 3

Beispiel einer Fentanylleichung mittels RIA, wobei die Zählraten (cpm) in logit-z-Werte umgerechnet wurden

	B [cpm]	logit z
T	26.223	
NSB	293	
0	14.287	-
0,05 ng	11.499	+1,39
0,1 ng	9.622	+0,41
0,2 ng	6.921	-0,10
0,5 ng	3.276	-1,31
1,0 ng	1.778	-2,13
2,0 ng	966	-2,99
4,0 ng	602	-3,80
Pat. Plasma	4.759	-0,65

Die Bindungsfähigkeit des Systems beträgt nach Gleichung 1 in diesem Beispiel:

$$\frac{B_0}{T} = \frac{14.287}{26.232} \times 100 = 54,5 \text{ (\%)}$$

Die logit-z-Werte der Tabelle 3 bilden, gegen die eingesetzten Fentanylmengen aufgetragen, angenähert eine Gerade, welche in Abbildung 3 dargestellt ist.

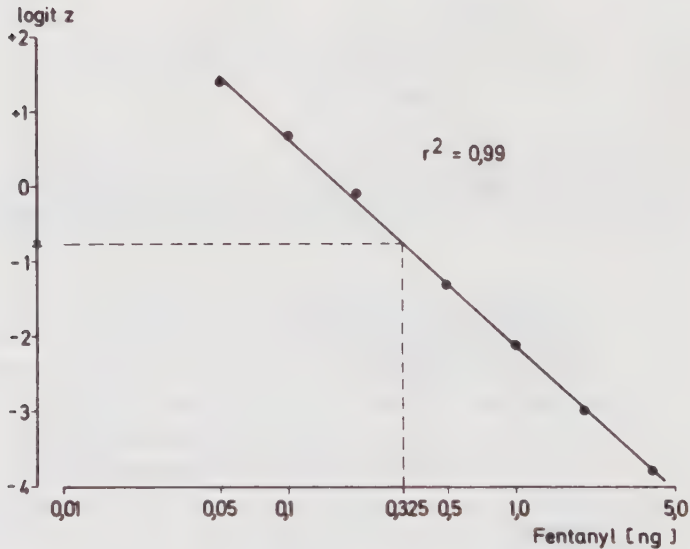


Abb. 3 Ergebnis einer Fentanyleichung mittels RIA, wobei die nach logit z transformierten Zählraten gegen die eingesetzten Fentanylmengen aufgetragen sind. Die mittels linear-logarithmischer Regression berechnete Gerade ist eingezeichnet (Punkte: Ergebnis der Eichung; gestrichelte Linien: mit Hilfe des logit z aus der Eichkurve abgelesene Fentanylmenge eines Patientenplasmas).

Aus der Aktivität der Patientenprobe (Tab. 3) ergibt sich ein logit z von -0,65, welcher einer Fentanylmenge von 0,325 ng in dem eingesetzten Plasmavolumen von 100 µl entspricht. Um die Fentanylkonzentration in ng/1.000 µl zu erhalten, muß dieser Wert noch mit dem Faktor 10 multipliziert werden.

2.5.3.4 Anmerkungen zum Fentanylassay

Im großen und ganzen wurde bei der beschriebenen Bearbeitung die Anleitung im Beipackzettel des RIA (79) eingehalten bis auf folgende Modifizierungen, die wegen auftretender Schwierigkeiten vorgenommen werden mußten:

- a) die Abpipettierung des gesamten Überstandes für die Radioaktivitätsmessung erschien bezüglich des Volumens zu wenig standardisierbar und war zugleich mit der Gefahr verbunden, die an Kohle adsorbierten, radioaktiv markierten Antigene im Unterstand mit aufzunehmen. Deshalb wurde ein definiertes, einen Sicherheitsspielraum bietendes Volumen von 750 µl aus einem Gesamtvolumen von 900 µl abgehebert.
- b) Unter Flüssigkeitsszintillationsmessung versteht man die Registrierung von Lichtblitzen, die der radioaktive Stoff im Szintillator erzeugt. Der Zusammenhang zwischen gemessener Impulsrate (cpm) und Probenaktivität (dpm) ist in den meisten Fällen nicht ohne weiteres bekannt, da sich das Verhältnis cpm zu dpm von Probe zu Probe stark verändern kann. So ist die Zählausbeute nicht nur bei verschiedenen Isotopen, sondern auch bei verschiedenen Proben des gleichen Isotops unterschiedlich. Die Zählausbeute hängt ab von der Probenpräparation und der Probenbeschaffenheit. Durch Variation der Puffermengen sowie der Quantität und Qualität des zugegebenen Plasmas tritt eine sogenannte Probenlöschung (Quench) auf. Löschung oder Quench bezeichnen einen Verlust an Zählausbeute gegenüber einer optimalen Probe gleicher Aktivität, bei der alle störenden Einflüsse weitestgehend ausgeschaltet wurden. Um die Höhe und Variation der Löschung zu bestimmen, wurde die Extern-Standard-Kanalverhältnis-Methode gewählt. Bei dieser Methode werden neben der eigentlichen Aktivitätsmessung der Probe zwei weitere Messungen in den sogenannten Extern-Standard-Kanälen durchgeführt und zwar mit Hilfe eines in die Nähe des Probenfläschchens gebrachten

Extern-Standard-Strahlers. Dies ist ein Gammastrahler, der, wie die Probe selbst, den Szintillator zur Abgabe von Lichtblitzen anregt. Mißt man die durch den Gammastrahler in zwei bestimmten Kanälen erzeugten Impulsraten und bildet deren Verhältnis zueinander, so gewinnt man das sogenannte Extern-Standard-Kanal-Verhältnis (ESKV):

Gleichung 4:

$$\text{ESKV} = \frac{N_A - N_{A(0)}}{N_B - N_{B(0)}}$$

N_A : Impulsrate des Extern-Standard-Präparats und der Probe im höher-energetischen Kanal

$N_{A(0)}$: Impulsrate der Probe allein im höher-energetischen Kanal

N_B : Impulsrate des Extern-Standard-Präparats und der Probe im nieder-energetischen Kanal

$N_{B(0)}$: Impulsrate der Probe allein im nieder-energetischen Kanal

Je höher der Quench der Probe ist, desto numerisch kleiner ist das ESKV. Die in dieser Arbeit gefundenen ESKV's zeigten eine mäßige Löschung an und keine Tendenz im Sinne einer Korrelation mit der Probenbeschaffenheit. Dadurch erübrigte sich eine Hochrechnung von Impulsrate (cpm) auf Probenaktivität (dpm) - wie vom Hersteller vorgeschlagen - da in die Rechnung nicht die absoluten Zählraten, sondern die Verhältnisse zwischen Zählrate der Probe zu Zählrate des "zero standard" eingehen. Unter verschiedenen Szintillatoren erwies sich Picofluor 30 (Packard Instrument GmbH, Frankfurt) hinsichtlich der Homogenität des Quenches als am besten geeignet und zeigte auch keine Ausfällungen.

- c) Als nächstes Problem stellte sich eine starke Streuung der Zählraten bei den Standardwerten. Die Zählraten der Doppel-

bestimmungen der Patientenplasmen unterschieden sich in aller Regel nicht stärker als dies durch die statistische Zerfallswahrscheinlichkeit vorgegeben ist. Bei den Standardwerten mußten jedoch Abweichungen bis 30 % festgestellt werden. Durch Zugabe von tiefgefrorenem Frischplasma zum Puffer konnten diese Streuungen in den Zählraten reduziert werden. Eine Erklärung für diese rein empirisch von Lehmann (62) gefundene Tatsache steht noch aus. Ein weiterer limitierender Faktor für die Genauigkeit des Fentanyl-RIA ist die Tatsache, daß die Stammlösung für die Standardverdünnungsreihe erst 1 : 10 verdünnt werden muß, um die Ausgangslösung von 4 ng/ 50 µl herzustellen (siehe Schritt d. der Arbeitsanleitung). Der schon dabei entstehende Verdünnungsfehler pflanzt sich durch die gesamte Standardverdünnungsreihe fort!

- d) Bei der Fentanylbestimmung konnte pro Tag ein Kit für 200 Proben verarbeitet werden. Da in der Zentrifuge nur 88 Stellplätze zur Verfügung standen, mußten die Proben aufgeteilt und nacheinander zentrifugiert werden. Zum Ausschluß einer eventuellen Kreuzantigenität irgendeines Plasmabestandteiles mit Fentanyl wurden auch Patientenplasmen gemessen, die sicher kein Fentanyl enthielten. Dabei wurde folgende Feststellung gemacht: Während die im ersten Zentrifugenlauf gemessenen Leerwerte die gleichen Impulsraten ergaben wie die des "zero standard", wurden für die Plasmaleerwerte aus dem zweiten Zentrifugengang bis zu 25 % niedrigere Impulsraten gemessen.

Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen wäre das Vorhandensein von Kreuzantigenen in den Proben aus dem zweiten Zentrifugengang, die markiertes Fentanyl aus seiner Bindung an die Antikörper im Überstand verdrängten. Da bei Umkehrung der Probenreihenfolge ebenfalls nur im zweiten Zentrifugenlauf die niedrigeren Impulsraten meßbar waren, scheidet diese Erklärung aus. Es lag damit die Vermutung

nahe, daß die unterschiedlichen Impulsraten durch unterschiedliche Bindungen bei der Zentrifugation zustande kamen, da alle sonstigen Arbeitsschritte für alle Proben identisch durchgeführt wurden. In der Tat ergab daraufhin ein Vergleich zweier Eichungen aus zwei aufeinanderfolgenden Zentrifugengängen im zweiten Zentrifugengang eine im Gegensatz zu den Werten aus dem ersten Zentrifugengang erniedrigte Impulsrate für die Standardwerte, die sich in einer gewissen Parallelverschiebung der Standardkurve äußerte.

Als Hypothese bietet sich folgende Überlegung an: beim zweiten Zentrifugengang herrschte eine gegenüber dem ersten Zentrifugengang erhöhte Betriebstemperatur im Zentrifugenkessel, die eventuell durch eine Verschiebung des thermodynamischen Gleichgewichts die schon eingestellten Antigen-Antikörper-Bindungen wieder löste. Diese wieder frei gewordenen radioaktiv markierten Antigene wurden an die Kohle adsorbiert, und daraus könnten sich die erniedrigten Impulsraten im Überstand erklären. Diese Hypothese wird durch eine Broschüre der Behring-Werke gestützt (45).

Es wäre ratsam, statt der vom Hersteller ausdrücklich empfohlenen ungekühlten Zentrifuge eine Thermostatzentrifuge zur Standardisierung der Betriebstemperatur zu verwenden.

Das Problem konnte dadurch behoben werden, daß für jeden Zentrifugengang eine eigene Eichkurve aufgestellt wurde. Dies setzt eine große Zentrifuge mit vielen Stellplätzen voraus, da eine Eichkurve durch die nötige Mehrfachbestimmung schon mindestens 20 Plätze in Anspruch nimmt. Es mußte daher zugunsten der hohen Stellplatzkapazität der uns zur Verfügung stehenden Varifuge in Kauf genommen werden, daß die vom Hersteller geforderte g-Zahl von 6.000 - 8.000 g mit 5.590 g nicht ganz erreicht wurde.

Mit einem Vorversuch haben wir belegt, daß die Trennung von Kohle und Überstand trotzdem ausreichend war.

Nach Zentrifugation des mit Kohle versetzten Reaktionsgemisches, wurden entsprechend dem Schritt k. der Arbeitsanleitung (Tabelle 2) von 20 Proben 750 µl Überstand abpipettiert und der vereinigte Überstand filtriert. Bei makroskopischer Betrachtung des Filters fand sich keine Verunreinigung durch Kohle. Dies wurde auch durch eine gleichbleibende Zählrate vor und nach Passage des Überstandes durch den Filter bewiesen.

2.5.4 BESTIMMUNG DER PLASMAPROTEINBINDUNG VON FENTANYL UND THIOPENTAL

Zur Bestimmung der Plasmaeiweißbindung von Thiopental und Fentanyl wurde die Gleichgewichtsdialyse verwendet (98). Da in einer Mischung der Betrag an freiem und einem an Makromoleküle gebundenen Liganden quantitativ durch analytische Methoden nicht erfaßt werden kann, muß ein Trennungsprozeß, z. B. in Form einer Dialyse, durchgeführt werden. Das Prinzip der Gleichgewichtsdialyse beruht darauf, daß die Aktivität des freien Liganden nach Erreichen des Gleichgewichtszustandes auf beiden Seiten der Membran gleich groß ist. Die Membran sollte einerseits dem Liganden eine freie Diffusion ermöglichen und andererseits die hochmolekulare Verbindung nicht passieren lassen. Im verwendeten Dianorm-Gleichgewichtsdialysesystem (Bachhofer, Reutlingen) trennt die semipermeable Zellulose-Membran (Bachhofer m. w. cut-off 10.000, Ref. No. 10.14) eine Teflon-Dialysezelle in zwei Zellhälften. In die eine Hälfte der Zelle wurde 1 ml Plasma von bekannter Osmolarität und Wasserstoffionenkonzentration einpipettiert, in die andere Hälfte Phosphatpuffer mit gleicher Ionenstärke und pH-Wert. Die Zellen-träger-Einheit wurde bei 37 °C im Wasserbad mit kontinuierlicher Umdrehung (16/min) für drei Stunden gedreht. Diese Zeit genügt für eine Gleichgewichtseinstellung bei beiden Substanzen (21, 73). Danach wurde das Dialysat in ein Eppendorf-Gefäß gefüllt und bei -70 °C bis zum Bestimmungszeitpunkt tiefgefroren.

Prinzip der Berechnung

Die proteinfreie Zellhälfte enthält den freien Arzneimittelanteil im Puffer, dessen Konzentration im folgenden durch Cf symbolisiert wird. Die andere Zellhälfte, in die das Plasma eingefüllt ist, enthält freie und an Makromoleküle gebundene Arzneimittelanteile (Cf + Cb). Da die Ausgangskonzentration der Arzneimittel (Co) bekannt ist, läßt sich der proteingebundene Anteil mit nachfolgender Beziehung berechnen:

$$C_o = 2 \times C_f + C_b$$

Aus dem Verhältnis

$$\frac{C_b}{C_o} \times 100$$

ergibt sich die Binderate in Prozent. Da das eingesetzte Plasmavolumen auch feste Bestandteile enthält, muß das tatsächliche Plasmawasservolumen aus dem Plasmaeiweißgehalt mit Hilfe des spezifischen Gewichts anhand von Umrechnungstabellen (aus Dokumenta Geigy, wissenschaftliche Tabellen (81)) bestimmt werden.

Die Tatsache, daß der Ligand unter Umständen an die Membran gebunden wird, und dieser membrangebundene Anteil konzentrationsabhängig sein kann, machte es nötig, in einem Vorversuch die Membranadsorption von Thiopental und Fentanyl in dem zu erwartenden Ligandenkonzentrationsbereich zu untersuchen. Da die Konzentration im Plasma nach Dialyse und die Konzentration im Dialysat zusammen der Konzentration im Plasma vor der Dialyse entsprachen, kann davon ausgegangen werden, daß die Adsorption an die Membran zumindest für Fentanyl und Thiopental zu vernachlässigen ist (11, 21, 73).

2.6 BERECHNUNG PHARMAKOKINETISCHER PARAMETER ANHAND DER PLASMAKONZENTRATIONS-ZEITKURVEN

Durch i.v.-Injektion in das Blut eingebracht, werden Pharmaka über die Organe des sogenannten "zentralen Verteilungsraumes" wieder aus dem Körper eliminiert. Der zentrale Verteilungsraum (V_c) wird aus dem Blut und all den Geweben (nicht unbedingt Organen!) gebildet, die das Arzneimittel aufgrund seiner spezifischen physikochemischen Eigenschaften so rasch aufnehmen, daß sie meßtechnisch vom Blut nicht sicher unterschieden werden können. Im Falle gut lipidlöslicher Arzneimittel, die Membranen gut permeieren können, stellen Teile einer Gruppe stark vaskularisierter, sehr gut durchbluteter Organe wie Gehirn, Herz, Lunge, Leber und Niere zusammen mit dem Blut den zentralen Verteilungsraum dar. Zusätzlich zur Verdünnung im zentralen Verteilungsraum wird die Plasmakonzentration eines Medikaments durch die Aufnahme in periphere Gewebe (Distribution) und durch Elimination verringert. Beide Prozesse, Distribution und Elimination, beginnen unmittelbar nach Eintritt des Medikaments in die Blutbahn. Anfangs besteht ein hoher Gradient, der Arzneimittel sehr rasch in die Peripherie verschiebt, abhängig von Membranpermeabilität, Gewebsaffinität, -kapazität und -durchblutung. Mit der Zeit nimmt der Konzentrationsgradient ab in dem Maße, in dem die Konzentration im peripheren Gewebe ansteigt, und wird schließlich Null. In diesem kurzen Moment, sogenanntes steady state, findet kein Nettoaustausch statt (Abb. 4). Dieser beginnt erst wieder in umgekehrter Richtung von peripher nach zentral, wenn sich ein umgekehrt gerichteter Konzentrationsgradient dadurch aufgebaut hat, daß die Konzentration im Blut durch Biotransformation und Exkretion sinkt. Die Konzentration im Blut wird durch den Nachschub aus den peripheren Geweben auf nur noch langsam abnehmender Höhe gehalten. Zum peripheren Verteilungsraum zählen, abhängig vom betreffenden Arzneimittel, schlechter durchblutete Gewebe wie Muskeln, Haut und Fett. Die Anreicherung lipophiler Pharmaka im Fett, Bindung an Muskelproteine usw. senkt die Arzneimittelkonzentration im Blut und führt zu virtuellen Verteilungsräumen, deren Volumen das Körpergewicht des Patienten oft weit übersteigt.

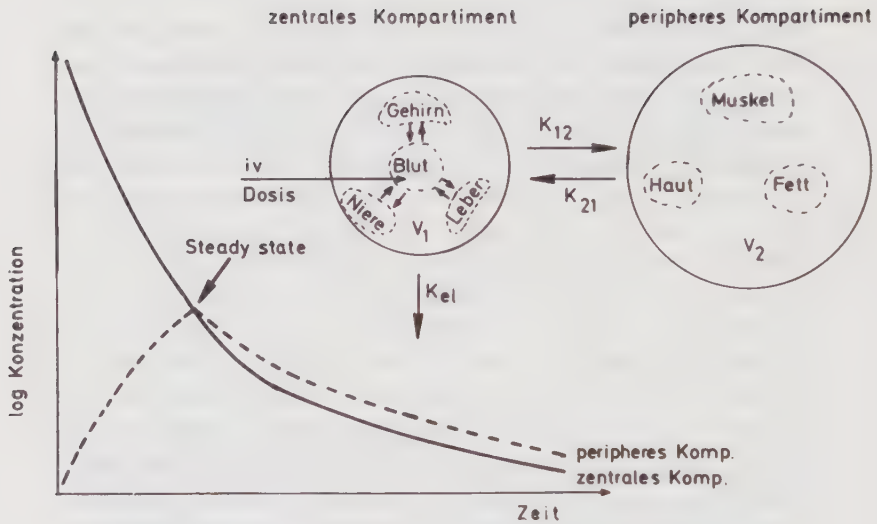


Abb. 4 Steady State (Konzentrationsausgleich) zwischen zentralem und peripherem Kompartiment eines offenen 2-Kompartiment-systems. Nach dem Umkehrpunkt zeigt sich eine höhere Konzentration im peripheren Kompartiment (59).

Die Messung von Plasmakonzentrationen über einen gewissen Zeitraum ergibt bei semilogarithmischer Auftragung (Konzentration logarithmisch, Zeit linear) Meßpunkte, die um eine gedachte, meist ein- oder zweifach gekrümmte Linie infolge Veränderungen der Hämodynamik, der Organdurchblutung, Meßungenauigkeiten usw. streuen. Untersuchungen derartiger Verläufe haben ergeben, daß sich solche Kurven in zwei oder drei Geraden mit Hilfe der sogenannten "Peeling-Technik" (39) zerlegen lassen (Abb. 5). Hierzu wird der gerade, rechte Teil der Kurve bis zum Schnittpunkt mit der Y-Achse nach links verlängert (Schätzwert für B). Diese

Rückextrapolation auf den Zeitpunkt Null ist statthaft, da die Eliminationsprozesse sofort nach der Injektion beginnen. Der Anfangs- oder sogenannte Distributionsteil der Kurve stellt die kombinierten Effekte aus Distribution und Elimination auf den Konzentrationsverlauf im Plasma dar. Die Differenz zwischen den nach oben von der konstruierten Geraden abweichenden Meßpunkten und dieser Geraden, im semilogarithmischen Raster zur gleichen Zeit wie die Meßpunkte aufgetragen, ergibt im einfacheren Fall eine zweite Gerade, deren Schnittpunkt mit der Y-Achse einen Schätzwert für A ergibt (Abb. 5). Aus der graphischen Darstellung der beiden Geraden können sehr leicht die Schätzwerte für die beiden Halbwertszeiten abgelesen und zwei komplexe Hilfsgrößen, α und β , anhand folgender Gleichung ermittelt werden:

Gleichung 5:

$$\alpha, \beta = \frac{\ln 2}{T_{1/2_{\alpha, \beta}}}$$

Mathematisch lassen sich derartige Kurvenverläufe mit einer 1-, 2- respektive 3gliedrigen Gleichung beschreiben, je nachdem, ob die Kurve keine, eine oder zwei Knickstellen aufweist:

Gleichung 6:

$$C_{Pt} = P \cdot e^{-\pi \cdot t} + A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

Im Falle einer 3gliedrigen Gleichung wird unmittelbar nach Injektion ein sehr rascher und steiler Konzentrationsabfall beobachtet, der nach wenigen Minuten abflacht. In diesem Fall werden Steigung und Schnittpunkt mit der y-Achse mit π und P bezeichnet.

Die Verwendung der "Peeling-Technik" liefert um so ungenauere Schätzwerte für P , π , A , α , B , β , je stärker die Streuung der gemessenen Konzentrationen ist. Deshalb ist es - wie in der Statistik - in der Analyse pharmakokinetischer Meßergebnisse üblich, durch nichtlineare, exponentielle Regression (HP 9845 A, Software-Paket "Nonlinear Regression Analysis") die Kurve zu errechnen,

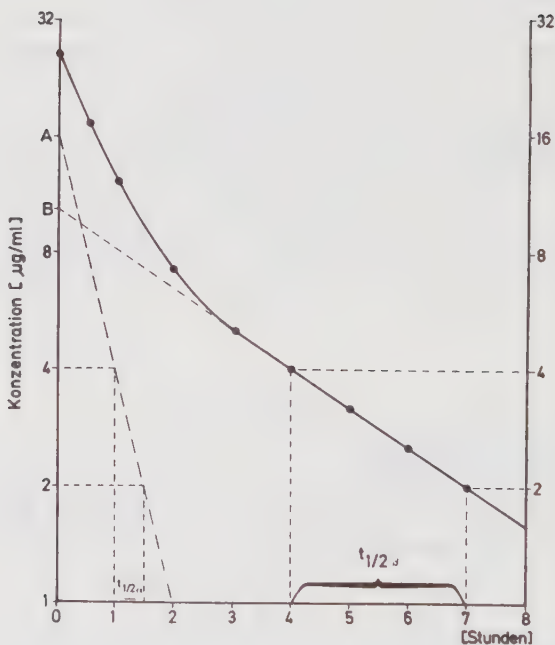


Abb. 5

Logarithmisch aufgetragener Konzentrations-Zeitverlauf eines intravenös gegebenen Medikaments. Die durchgezogene Linie zeigt die experimentell gemessenen Konzentrationen.

Der Endteil dieser Kurve ist linear, durch Rückextrapolieren auf die Ordinate y können die Kenngrößen β und B erhalten werden. Zieht man die durch Rückextrapolierung erhaltenen Werte von den gemessenen Konzentrationen der durchgezogenen Kurve ab ($\approx$ Peeling-Technik), so erhält man erneut eine Gerade mit einer Steigung α und einem Abschnitt A auf der y -Achse (aus 39).

die die geringsten Abweichungen von den Meßpunkten aufweist (39). Hierzu werden die mittels Peeling-Technik ermittelten Parameterschätzwerte der oben aufgeführten Gleichung verwendet. Mit Hilfe der nun optimierten Werte für P , π , A , α , B , β werden pharmakokinetische Größen wie z. B. Clearance oder Verteilungsvolumina errechnet. Die Verwendung traditioneller, von der Kompartimenttheorie abgeleiteter Formeln hat sich in den letzten Jahren als unzuverlässig erwiesen, da Parameter sequentiell errechnet wurden und sich die Fehler multiplizierten (13), und da sich das der Berechnung zugrundegelegte Modell gar nicht mit Sicherheit festlegen läßt (111). Dies hat zur Entwicklung von Rechenwegen geführt, die nur noch die in der nichtlinearen, exponentiellen Regression optimierten Größen benötigen (112).

Verteilungsvolumina: In der Pharmakokinetik sind eine Reihe von Volumina definiert worden (wie z. B. V_c und V_t), Volumina des zentralen und Gewebekompartiments (V_{dss}), das Verteilungsvolumen bei Konzentrationsausgleich zwischen zentralem und peripherem Kompartiment ($V_d \beta$, $V_d \text{ area}$, $V_{d\text{eq}}$), Verteilungsvolumina nach Einstellung eines sogenannten Pseudoverteilungsgleichgewichts. Es ist zunächst festzustellen, daß ein Verteilungsvolumen in der Pharmakokinetik in aller Regel keiner anatomischen Einheit entspricht (Ausnahmen sind z. B. das Gesamtkörperwasser als Verteilungsraum für Äthanol und Antipyrin), sondern nur einen Proportionalitätsfaktor mit der Dimension Liter darstellt, der Arzneimittelkonzentration in Blut oder Plasma zur injizierten Dosis in Beziehung setzt (106). So gilt z. B. für ein Arzneimittel, das nur einen einzigen Verteilungsraum (V_d) besitzt:

Gleichung 7:

$$\text{Dosis} = V_d \cdot C_0, \text{ oder } V_d = \text{Dosis}/C_0$$

(C_0 = rückextrapolierte, hypothetische Konzentration zum Zeitpunkt der Injektion.)

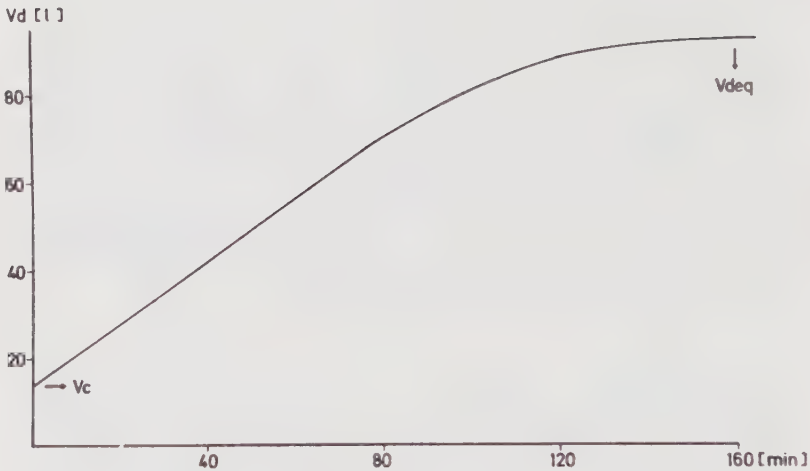


Abb. 6 Das Distributionsvolumen (V_d) ist eine zeitabhängige Variable, die vom - hypothetischen - Zeitpunkt Null (V_c) in Richtung auf das endgültige Verteilungsvolumen, V_{deq} , strebt (nach Niazi, 78).

Niazi (78) hat darauf aufmerksam gemacht, daß ein Verteilungsvolumen eine zeitabhängige Variable ist, die zum Zeitpunkt Null dem Volumen des zentralen Verteilungsraums entspricht (V_{do} , V_c , V_1) und sich mit der Zeit asymptotisch dem Maximalwert nähert (V_{deq} , $V_d \beta$), (Abb. 6). Durch Verwendung geeigneter Formeln ist dieses Verteilungsvolumen unabhängig von einem Kompartimentmodell und erlaubt damit Vergleiche z. B. zwischen 2- und 3gliedrigen exponentiellen Gleichungen, die im traditionellen Sinne als 2- und 3-Kompartimentmodelle aufgefaßt würden, und sich nur partiell vergleichen lassen. Niazi (78) hat als weiteren wichtigen Parameter

RVdo angegeben, die Rate, mit der sich das Verteilungsvolumen vom Zeitpunkt Null in Richtung auf Vdeq vergrößert. Auf eine Darstellung der sehr umfangreichen Formeln zur Berechnung von Vdeq und RVdo haben wir hier verzichtet; der Leser sei auf die Publikation von Niazi (78) verwiesen. Wir haben die von Niazi angegebenen Formeln in BASIC programmiert und damit die zeitliche Entwicklung des Verteilungsvolumens berechnet. Die Angabe eines weiteren Verteilungsvolumens, Vdss, erscheint sinnvoll, da es der einzige dieser Proportionalitätsfaktoren ist, der nicht von Eliminationsprozessen beeinflusst ist (59). Zum Verständnis der Unterschiede zwischen Vdss und Vdeq trägt Abb. 4 bei. Aus dieser Abbildung geht hervor, daß beim sogenannten steady state die Konzentrationen der undissoziierten Arzneimittelmoleküle in Plasma- und Gewebswasser gleich sind; zu diesem Zeitpunkt findet also kein Nettotransfer zwischen zentralem und peripherem Verteilungsraum statt. Danach sinkt die Konzentration im zentralen Verteilungsraum durch Elimination der Substanz und erreicht ein Pseudo-verteilungsgleichgewicht, dessen Lage von Eliminations- und Rücktransportgeschwindigkeit des Arzneimittels aus der Peripherie bestimmt wird ("Pseudo", weil es durch kontinuierliche Elimination nicht mehr zur Einstellung eines stabilen Gleichgewichts kommt, sondern zu einem Konzentrationsverhältnis zwischen Gewebe und Blut). Vdeq muß größer sein als Vdss, da die Plasmakonzentration nach Durchschreiten des steady state etwas unter die Gewebekonzentration abgesunken ist. Vdss wurde nach einer von Wagner (112) angegebenen Formel berechnet.

Clearance: Wie im Falle der Verteilungsvolumina kann die Clearance (Cl) als Proportionalitätsfaktor angesehen werden, der Eliminationsrate und Plasmakonzentration zueinander in Beziehung setzt:

Gleichung 8:

$$\text{Eliminationsrate} = \text{Cl} \cdot \text{Cp}$$

Diese Beziehung ist insofern sinnvoll, als die Eliminationsrate so lange von der Arzneimittelkonzentration im Blut abhängt, die dem

eliminierenden Organ zugeführt wird, wie keine Sättigung der Eliminationskapazität der biotransformierenden Enzyme der Leber besteht (Tozer, 106). Die Clearance wurde unter der - für alle pharmakokinetischen Arbeiten auf diesem Gebiet in Anspruch genommenen, unbewiesenen (!) Voraussetzung der Elimination ausschließlich aus dem zentralen Verteilungsraum - aus den Parametern der Exponentialgleichungen nach Wagner (112) berechnet.

Distributions- und Eliminationshalbwertszeiten: Die Größe der Eliminationshalbwertszeit, $T_{1/2\beta}$, wird von Clearance und Verteilungsvolumen bestimmt; es gilt

Gleichung 9:

$$T_{1/2\beta} = 0,693 \cdot \frac{V_d}{Cl} \quad (\text{Wilkinson, 113})$$

Die Eliminationshalbwertszeit ist also die Resultierende zweier voneinander unabhängiger Prozesse, der Biotransformation, repräsentiert durch die Clearance, und der Distribution, repräsentiert durch das Verteilungsvolumen. Wir haben die verschiedenen Halbwertszeiten nach Wagner (112) berechnet.

Außerdem berechneten wir noch die mit der Zeit abnehmende Arzneimittelmenge im Organismus (Abb. 38), relativ zur Dosis, nach Wagner (112).

2.6.1 ZUSAMMENFASSENDE GEGENÜBERSTELLUNG DER VERWENDETEN PHARMAKOKINETISCHEN PARAMETER

Vd : Verteilungsraum eines Arzneimittels; diese Größe ist zeitabhängig.

Vc = V₁ = Vdo: Zentraler Verteilungsraum eines Medikaments zum Zeitpunkt 0 nach Injektion.

VCu : Zentraler Verteilungsraum des ungebundenen Anteils eines Medikaments, berechnet durch Division von Vc durch die sogenannte freie Fraktion ($\frac{1 - PPB}{100}$).

Vdss : Verteilungsvolumen bei Konzentrationsausgleich zwischen zentralem und peripherem Kompartiment zum Zeitpunkt des "steady state".

Vdssu : Verteilungsvolumen des ungebundenen Anteils eines Medikaments im "steady state", welches ermittelt wird durch Division von Vdss durch die sogenannte freie Fraktion ($\frac{1 - PPB}{100}$).

Vdeq : Verteilungsvolumen nach Einstellung eines Pseudo-verteilungsgleichgewichts zwischen zentralem und peripherem Kompartiment. Die Größe des Volumens hängt auch von Eliminations- und Rücktransportprozessen ab.

RVdo : Rate in l/min, mit der sich das Verteilungsvolumen zum Zeitpunkt Null (Vdo) in Richtung auf Vdeq vergrößert. Je größer RVdo, desto steiler ist der Abfall der Plasmakonzentration und desto rascher kann eine Redistribution eintreten.

- $T_{1/2\pi}$: Erste (schnelle) Distributionshalbwertszeit.
- $T_{1/2\alpha}$: Zweite (langsame) Distributionshalbwertszeit; bei zweifach exponentiellem Konzentrationsabfall gibt es nur eine Distributionshalbwertszeit ($T_{1/2\alpha}$).
- $T_{1/2\beta}$: Eliminationshalbwertszeit eines Medikaments, in die die Clearance (Cl) und das Verteilungsvolumen (V_d) nach der Formel $T_{1/2\beta} = 0,693 \cdot \frac{V_d}{Cl}$ eingehen.
- Cl : Clearance errechnet sich durch die Division der Eliminationsrate durch die Plasmakonzentration eines Medikaments.

Arzneimittelgehalt des Organismus mit der Zeit gibt an, wieviele Prozente einer injizierten Arzneimitteldosis nach einer bestimmten Zeit noch im Organismus vorhanden sind. Dieser Parameter ist das Resultat des Zusammenspiels von Distributions- und Eliminationsprozessen.

2.7 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Zur statistischen Analyse der PPB von Thiopental und Fentanyl im Gruppenvergleich wurde, da es sich um unabhängige Stichproben handelt, der U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney verwendet. Dieser Test prüft die Alternativhypothese: Die Wahrscheinlichkeit, daß eine Beobachtung der ersten Grundgesamtheit größer ist als eine beliebig gezogene Beobachtung der zweiten Grundgesamtheit, ist ungleich $1/2$.

Voraussetzung für die Anwendung des Tests ist, daß die zu vergleichenden Stichproben die gleiche Verteilungsform aufweisen. Ob diese Voraussetzung im Falle der Parameter aus Gruppe I und II erfüllt ist, läßt sich mit Hilfe des Rangdispersionstests von Siegel und Tukey überprüfen.

Der an der technischen Durchführung der beiden Tests interessierte Leser sei auf Lothar Sachs' "Statistische Auswertungsmethoden" (96) verwiesen.

3.0 ERGEBNISDARSTELLUNG

3.1 ANALYSE DER HOMOGENITÄT DER BEIDEN GRUPPEN IN BEZUG AUF GESCHLECHTS-, ALTERS-, GEWICHTS-, GRÖSSENVERTEILUNG UND NARKOSEDAUER

Die Tabellen 4 und 5 zeigen eine Aufstellung wichtiger Kenngrößen der beiden Patientenkollektive, die Aufschluß gibt über die Alters-, Geschlechts-, Gewichts- und Größenverteilung in Gruppe I und II sowie über die jeweilige Dauer der Anästhesiezeit. Wie aus den Tabellen 4 und 5 hervorgeht, herrscht bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung in den beiden Gruppen keine optimale Ausgewogenheit. In Gruppe I finden sich ausschließlich Frauen mit einem Alter von 56,5 Jahren (Median), im Gegensatz zur Gruppe II, in der sich ein Verhältnis 2 : 4 von Männern zu Frauen und ein geringeres Alter von 39 Jahren (Median) herausstellt. Dieses Phänomen läßt sich aus der Tatsache erklären, daß, wie schon in 2.2 erwähnt, jeder an der chirurgischen Universitätsklinik München an einem primären und sekundären Hyperparathyreoidismus operierte Patient in die Studie hineingenommen wurde, mit den in 2.2 aufgeführten Ausschlußkriterien. Die relative Seltenheit des Krankheitsbildes des primären, aber vor allem des sekundären Hyperparathyreoidismus (in der Literatur finden sich verschiedene Statistiken mit geschätzten Häufigkeiten von 0,8 - 10 Fälle pro 10.000 Einwohner), ließ es nicht zu, die Patienten nach Alter und Geschlecht bzw. Gewicht ausgewogen aufzuteilen. So spiegeln die in dieser Studie gefundenen Daten die auffällige Alters- und Geschlechtsverteilung beim pHPT überspitzt wider. Abb. 7 zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung von 232 Patienten mit pHPT, die alle an der chirurgischen Universitätsklinik in München operiert wurden: 77 % der Patienten sind Frauen (Verhältnis Männer zu Frauen wie 1 : 3,3) und 81 % der Frauen sind älter als 45 Jahre.

Die Gewichtsverteilung weicht in den Durchschnittswerten der beiden Gruppen nur gering voneinander ab (Tabelle 4 und 5). Bei

TABELLE 4

Kenngrößen der Gruppe I

Pt.-Nr.	Geschlecht	Alter	Gewicht	Größe	Anästhesiezeit
		Jahre	kg	cm	Minuten
1	w	40	52	160	225
2	w	72	54	160	160
3	w	53	68	164	210
4	w	70	65	161	140
5	w	42	54	160	110
6	w	60	50	159	230
Median					
		Alter	[J.]	56,5	
		Gewicht	[kg]	54	
		Größe	[cm]	160	
		Anästhesiezeit	[min]	185	

TABELLE 5

Kenngrößen der Gruppe II

Pt.-Nr.	Geschlecht	Alter	Gewicht	Größe	Anästhesiezeit
		Jahre	kg	cm	Minuten
A	m	36	68	180	300
B	w	26	50	173	180
C	w	66	39	149	165
D	m	37	68,5	180	190
E	w	41	84,5	174	145
F	w	56	47,5	156	185
Median					
		Alter	[J.]	39	
		Gewicht	[kg]	59	
		Größe	[cm]	173,5	
		Anästhesiezeit	[min]	183	

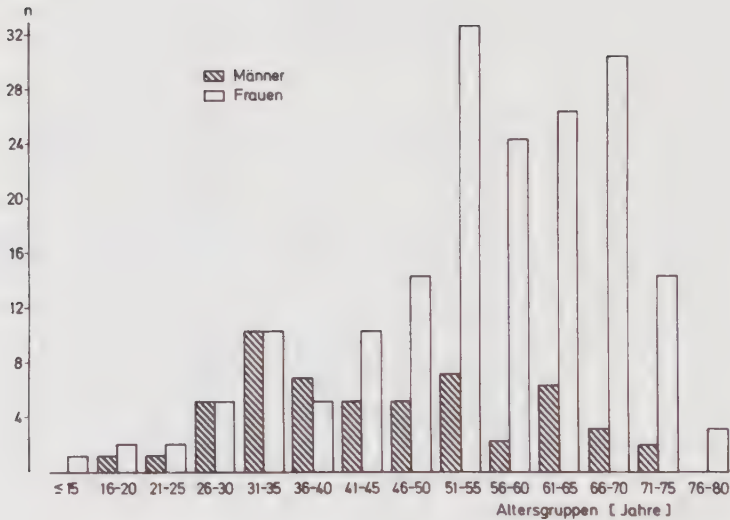


Abb. 7 Alters- und Geschlechtsverteilung von 232 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus, die alle an der chirurgischen Universitätsklinik in München operiert wurden. 77 % der Patienten sind Frauen (Verhältnis Männer : Frauen = 1 : 3,3) und 81 % der Frauen sind älter als 45 Jahre (aus 69).

der Berechnung des mittleren Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße (kg/cm) stellt sich sogar für beide Gruppen derselbe Wert von 0,35 (kg/cm) heraus. Dies ist aber aufgrund der unterschiedlichen Geschlechtsverteilung wenig aussagekräftig. Entscheidend für die Beeinflussung der Pharmakokinetik ist ja, wie schon aufgeführt, nicht das absolute Gewicht, sondern der Grad an Fettleibigkeit bzw. das Verhältnis von Muskel- zu Fettmasse. Bei der Feststellung des Normalgewichts des einzelnen Patienten nach der

Broca'schen Formel (Körpergewicht in kg = Körperlänge in cm - 100) und Berechnung der prozentualen Abweichung davon als Übergewicht, Idealgewicht (bei Männern = Normalgewicht - 10 %, bei Frauen - 15 %) oder Untergewicht (= Unterschreiten des Idealgewichts), stellte sich heraus, daß in Gruppe I vier Patienten Idealgewicht besitzen, und die beiden anderen Patienten leicht übergewichtig sind (Tabelle 6). Im Gegensatz dazu ist in Gruppe II nur ein Patient idealgewichtig, einer zeigt mäßiges Übergewicht, und die restlichen vier Patienten sind leicht bis deutlich untergewichtig. Die Gründe für das reduzierte Individualgewicht in Gruppe II dürften vielfältig sein. Wichtig ist wohl die starke Herabsetzung des Allgemeinzustandes durch die schwere Grunderkrankung, die sich auch auf den Ernährungszustand auswirken dürfte. Zusätzlich sind die Patienten gezwungen, eine strenge Diät einzuhalten.

TABELLE 6

Übersicht über den Ernährungszustand der Patienten aus Gruppe I und II

Patient-Nr.	Normal-, Ideal-, Untergewicht
1	Idealgewicht
2	Idealgewicht
3	6,2 % Übergewicht
4	6,5 % Übergewicht
5	Idealgewicht
6	Idealgewicht
A	5,5 % Untergewicht
B	19,4 % Untergewicht
C	6,4 % Untergewicht
D	4,9 % Untergewicht
E	14,2 % Übergewicht
F	Idealgewicht

3.2 ERGEBNISDARSTELLUNG FÜR DEN EINZELNEN PATIENTEN

3.2.1 GRUPPE I

Patient 1:

Beim Patienten Nr. 1 handelte es sich um eine 40jährige Frau mit Idealgewicht, die sich in einem guten Allgemeinzustand befand und außer den durch den primären Hyperparathyreoidismus bedingten Störungen keine pathologischen Nebentbefunde zeigte.

Wie aus Abb. 8 hervorgeht, weisen die Parameter Hämoglobin, Hämatokrit, Gesamt-Eiweiß und die Serumproteine bis auf γ -Globuline im obersten Normbereich keine Besonderheiten auf. Sie schwanken während der sieben Stunden des Bestimmungszeitraumes innerhalb des meßtechnisch bedingten Variationsbereiches.

Abb. 9 zeigt die Plasmakonzentrationsverläufe von Fentanyl bzw. Thiopental und die vom Rechner ermittelten Regressionslinien. Die beiden Linien lassen sich durch folgende Gleichungen beschreiben:

$$\text{Cpt (Fentanyl)} = 67,503 \cdot e^{-0,380 \cdot t} + 11,064 \cdot e^{-0,008}$$

$$\begin{aligned} \text{Cpt (Thiopental)} = & 33,990 \cdot e^{-0,319} + 8,087 \cdot e^{-0,015} + \\ & + 0,849 \cdot e^{-0,0003} \end{aligned}$$

Aus Abb. 9 wird deutlich, daß vor allem der Konzentrationsverlauf des Fentanyls mit der Zeit erheblich von der errechneten Regressionslinie abweicht, und diese deshalb nur eine unsichere Schätzung darstellt. Bei beiden Medikamenten sinkt die Konzentration anfangs sehr rasch als Ausdruck einer schnellen Äquilibration beider Medikamente mit den Geweben. Beim Thiopental sinkt im weiteren die Konzentration mit der Zeit in einem weiten, nach unten konvexen Bogen und geht bis zum Ende der Beobachtungsphase

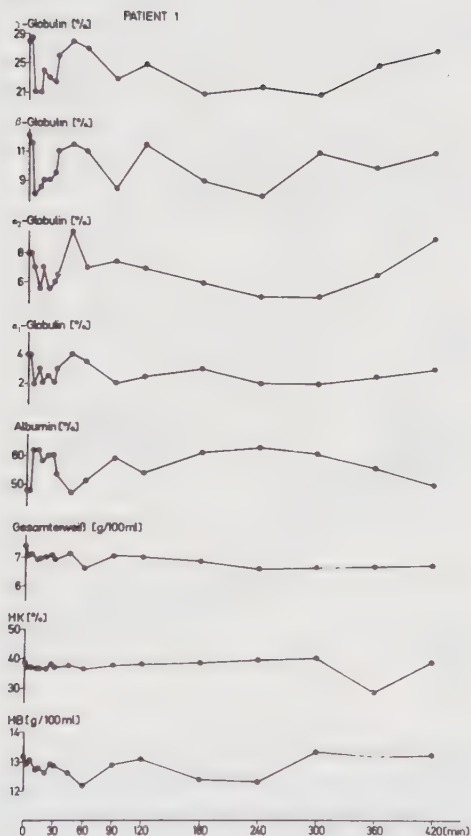


Abb. 8

Darstellung der blutchemischen Parameter während des gesamten Entnahmezeitraumes von Patient 1.

nicht in eine Gerade über, d. h., bis zu diesem Zeitpunkt ist die Verteilung im Organismus nicht vollständig abgeschlossen. Bei Fentanyl dagegen beginnt schon nach 20 Minuten ein linearer Konzentrationsabfall mit der Zeit. Der Wiederanstieg der Fentanylkonzentration sechs Stunden nach Injektion verursachte keine klinisch manifeste Atemdepression. Die Patientin verfügte bei einer Anästhesiedauer von 225 Minuten nach der Extubation über eine ausreichende Spontanatmung während des gesamten Beobachtungszeitraums. Sie klagte auch nicht über stärkere Schmerzen, die eine Pethidingabe nötig gemacht hätten.

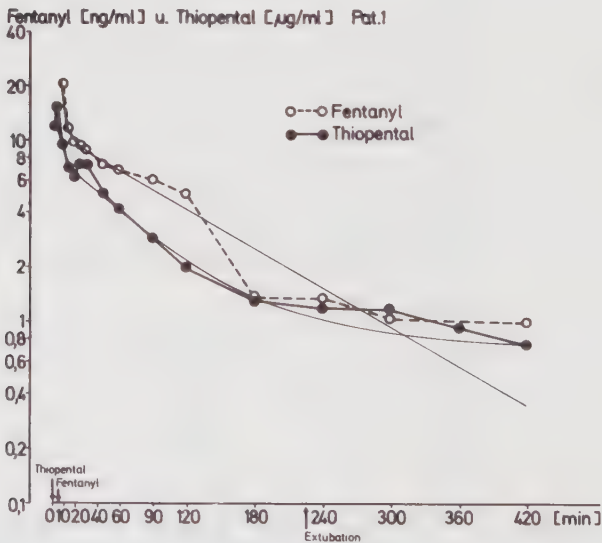


Abb. 9

Darstellung des Konzentrationsverlaufes von Fentanyl und Thiopental mit der Zeit von Patient 1 und daraus ermittelte nichtlineare exponentielle Regressionskurven, die die geringsten Abweichungen von den Meßpunkten aufweisen.

Patient 2:

Es handelte sich um eine 72-jährige, schlanke Patientin in einem altersentsprechenden Allgemeinzustand mit folgenden Nebefunden: Linksherzhypertrophie mit Digitalisgabe, Z. n. Infektpneumonie links basal, Angina pectoris, Hypertonus und Diabetes.

Die Abb. 10 zeigt über eine Zeitdauer von sieben Stunden die Kontrollparameter Hämoglobin, Hämatokrit, Gesamt-Eiweiß und Serumproteine, welche nur wenig und ohne gerichtete Tendenz schwanken. Sie sind außer einem wohl altersbedingten leicht reduzierten Gesamt-Eiweißwert von 56,4 g/l ohne Auffälligkeiten.

Abb. 11 zeigt eine relativ hohe Ausgangskonzentration an Fentanyl im Plasma mit steilem Abfall, die nach ca. 60 Minuten in eine nur noch langsam und linear mit der Zeit sinkende Gerade übergeht. Der Konzentrationsverlauf des Thiopentals erfolgt ähnlich; auch hier ist nach ca. 60 Minuten der Umkehrpunkt zur Eliminationsphase erreicht. Der Rechner lieferte folgende Gleichungen:

$$\text{Cpt (Fentanyl)} = 69,758 \cdot e^{-0,105} + 6,567 \cdot e^{-0,003}$$

$$\text{Cpt (Thiopental)} = 28,038 \cdot e^{-0,119} + 2,340 \cdot e^{-0,003}$$

Nach Beendigung der 160minütigen Narkose war die Patientin sehr rasch ansprechbar und bot keine Hinweise auf eine Ateminsuffizienz. Sie wurde ca. 80 Minuten nach der Extubation sehr unruhig und klagte über Schmerzen, ohne daß jedoch eine Pethidingabe nötig wurde.

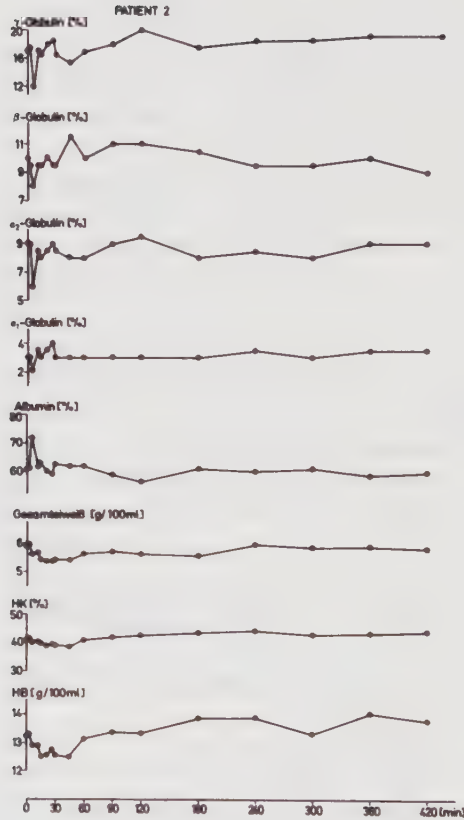


Abb. 10 Darstellung der blutchemischen Parameter während des gesamten Entnahmezeitraumes von Patient 2.

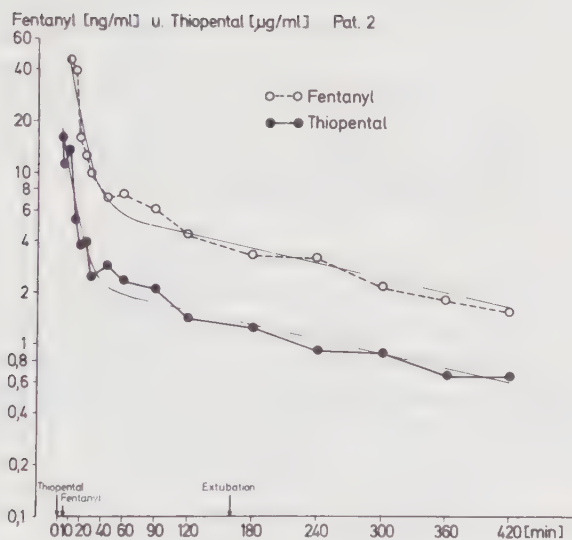


Abb. 11

Darstellung des Konzentrationsverlaufes von Fentanyl und Thiopental mit der Zeit von Patient 2 und daraus ermittelte nichtlineare exponentielle Regressionskurven, die die geringsten Abweichungen von den Meßpunkten aufweisen.

Patient 3:

Hier handelte es sich um eine 53jährige Frau mit leichtem Übergewicht, Diabetes und Hypertonus. In der Vorgeschichte fanden sich eine Pyelolithotomie sowie rezidivierende Ulcera ventriculi. Eine Einschränkung der Nierenfunktion war klinisch nicht erkennbar.

Wie aus Abb. 12 ersichtlich, zeigen die Laborparameter - außer einem geringgradig erniedrigten Plasmaeiweißgehalt von 62,6 g/l im Mittel und einem etwas reduzierten Anteil an α -Globulin - keine Besonderheiten oder auffälligen Schwankungen.

Abb. 13 zeigt für beide Arzneimittel einen eher zögernden Konzentrationsabfall, der auch am Ende der Beobachtungsperiode noch nicht in eine Gerade übergegangen ist. Die Schwankungen der gemessenen Fentanylkonzentrationen um die Regressionsgerade könnten als sogenannte Rezirkulationsphänomene (104) gedeutet werden, doch sind auch methodische Einflüsse nicht auszuschließen. Die nichtlineare, exponentielle Regression ergab:

$$\begin{aligned} \text{Cpt (Fentanyl)} &= 27,693 \cdot e^{-0,204 \cdot t} + 11,176 \cdot e^{-0,018 \cdot t} + \\ &\quad + 2,316 \cdot e^{-0,0009 \cdot t} \\ \text{Cpt (Thiopental)} &= 3,465 \cdot e^{-0,170 \cdot t} + 5,869 \cdot e^{-0,0025 \cdot t} + \\ &\quad + 0,686 \cdot e^{-0,0009 \cdot t} \end{aligned}$$

Die Anästhesiezeit betrug 210 Minuten, die Patientin klagte bald über Schmerzen und bekam deshalb 145 Minuten nach Extubation 25 mg Pethidin i.v. verabreicht.

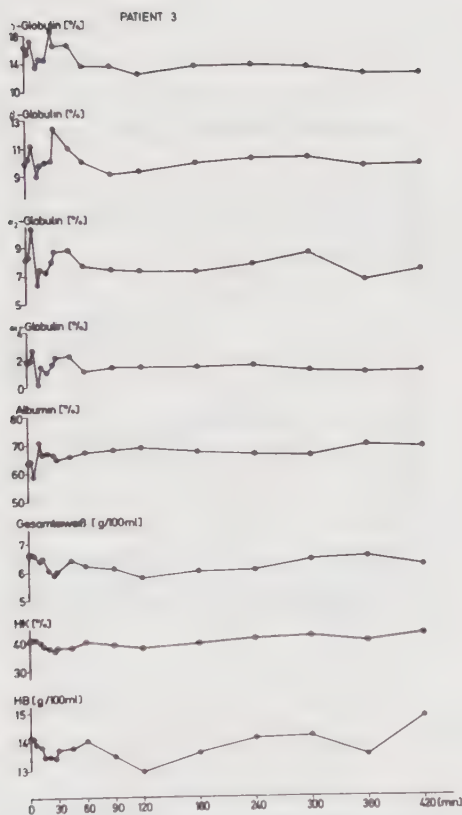


Abb. 12

Darstellung der blutchemischen Parameter während des gesamten Entnahmezeitraumes von Patient 3.

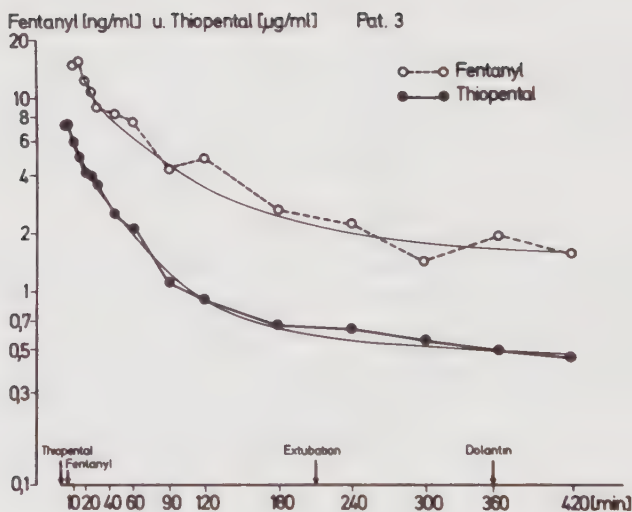


Abb. 13

Darstellung des Konzentrationsverlaufes von Fentanyl und Thiopental mit der Zeit von Patient 3 und daraus ermittelte nichtlineare exponentielle Regressionskurven, die die geringsten Abweichungen von den Meßpunkten aufweisen.

Patient 4:

Bei der 70 Jahre alten, mäßig übergewichtigen Patientin, die sich in einem guten Allgemeinzustand befand, bestanden als relevanter Nebefund ein seit Jahren bekannter Diabetes mellitus, ein Verdacht auf einen alten Hinterwandinfarkt und ein Lungenemphysem mit kleinen Narben in der linken Lungenspitze.

In Abb. 14 fällt unter den über sieben Stunden kontrollierten Laborparametern nur eine mäßige Erniedrigung des Gesamt-Eiweißgehaltes des Plasmas ohne Dysproteinämie auf, der Hämatokrit liegt mit einem Mittelwert von 36,2 Vol.-% an der untersten Normgrenze. Die Parameter weisen im weiteren Verlauf keine größeren Schwankungen und keine Entwicklung in eine definierte Richtung auf.

Abb. 15 stellt den Verlauf der Arzneimittelkonzentrationen im Plasma mit der Zeit und die ermittelten Regressionslinien dar. Während diese Linien mit den ersten Phasen beider Kurven gut übereinstimmen, finden sich im weiteren Lauf besonders der Fentanylkonzentration doch recht erhebliche Schwankungen. Die Regressionslinien ließen sich mathematisch wie folgt determinieren:

$$\begin{aligned} \text{Cpt (Fentanyl)} &= 123,522 \cdot e^{-0,220 \cdot t} + 4,923 \cdot e^{0,033 \cdot t} + \\ &+ 9,268 \cdot e^{-0,004 \cdot t} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Cpt (Thiopental)} &= 35,871 \cdot e^{-0,392 \cdot t} + 29,063 \cdot e^{-0,102 \cdot t} + \\ &+ 3,570 \cdot e^{-0,004 \cdot t} \end{aligned}$$

Nach Beendigung der 140minütigen Narkose zeigte die Patientin eine schwere Atemdepression, es mußten ihr deshalb bei Extubation 0,12 mg Naloxon i.v. gegeben werden und eine Stunde später die gleiche Dosis i.m. Die daraufhin vorgenommene Blutgasanalyse wies mit einem $p\text{CO}_2$ von 40 mm Hg auf eine ausreichende Atemtätigkeit hin. Eine weitere Stunde später, d. h. 120 Minuten nach Extubation, erhielt die Patientin wegen nun aufgetretener starker Schmerzen eine intravenöse Injektion von 25 mg Pethidin.

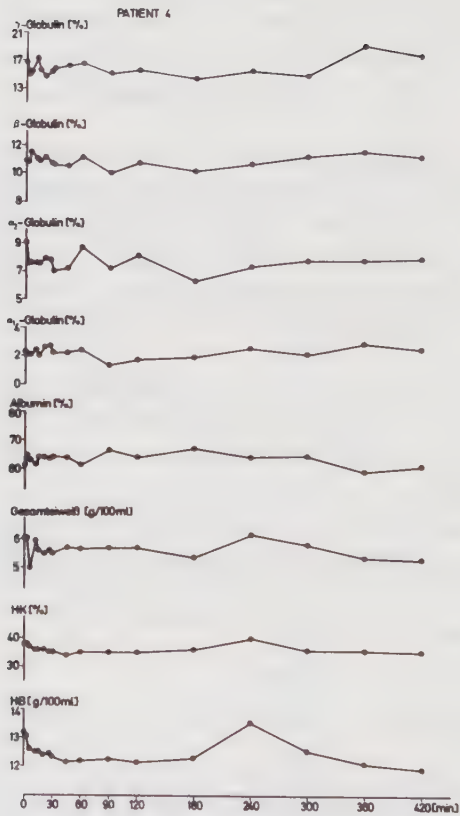


Abb. 14 Darstellung der blutchemischen Parameter während des gesamten Entnahmezeitraumes von Patient 4.

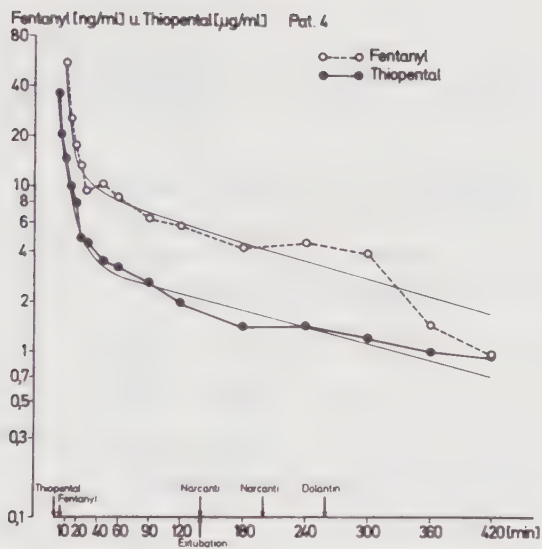


Abb. 15

Darstellung des Konzentrationsverlaufes von Fentanyl und Thiopental mit der Zeit von Patient 4 und daraus ermittelte nichtlineare exponentielle Regressionskurven, die die geringsten Abweichungen von den Meßpunkten aufweisen.

Patient 5:

Die Patientin in gutem Allgemeinzustand und Idealgewicht wies in der Vorgeschichte ihrer Erkrankung keine wichtigen Nebenerkrankungen auf.

Aus Abb. 16 ist zu entnehmen, daß bei der Patientin eine leichte Hypoproteinämie vorliegt, mit einem Hämoglobin im unteren Normbereich. Ansonsten sind die dargestellten Laborparameter unauffällig.

Während der Verlauf der Fentanylkonzentrationen mit der Zeit deutlichen Schwankungen unterworfen ist, finden sich beim Thiopental erst am Ende der Beobachtungsperiode kleine Abweichungen von der errechneten Regressionslinie (Abb. 17).

$$\begin{aligned} \text{Cpt (Fentanyl)} &= 32,025 \cdot e^{-0,183 \cdot t} + 16,403 \cdot e^{-0,013 \cdot t} + \\ &\quad + 3,344 \cdot e^{-0,0025 \cdot t} \\ \text{Cpt (Thiopental)} &= 8,958 \cdot e^{-0,096 \cdot t} + 1,608 \cdot e^{-0,016 \cdot t} + \\ &\quad + 0,775 \cdot e^{-0,0024 \cdot t} \end{aligned}$$

Bei der Extubation nach 110 Minuten mußte die Atemdepression der Patientin mit 0,08 mg Naloxon antagonisiert werden. Danach trat im weiteren postoperativen Verlauf klinisch keine Ateminsuffizienz mehr auf.

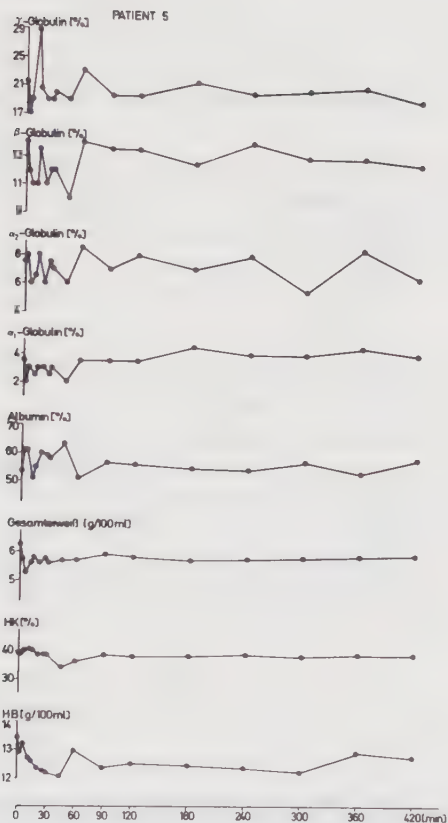


Abb. 16 Darstellung der blutchemischen Parameter während des gesamten Entnahmezeitraumes von Patient 5.

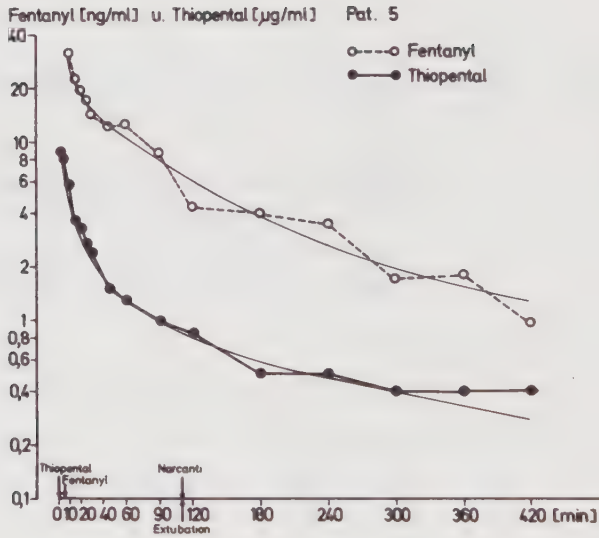


Abb. 17

Darstellung des Konzentrationsverlaufes von Fentanyl und Thiopental mit der Zeit von Patient 5 und daraus ermittelte nichtlineare exponentielle Regressionskurven, die die geringsten Abweichungen von den Meßpunkten aufweisen.

Patient 6:

Die idealgewichtige Patientin befand sich in einem nur mäßigen Allgemeinzustand mit einer Mitral- und Coronarinsuffizienz, Verdacht auf alten Vorderwandinfarkt, AV-Block I. Grades und einem vor Jahren verschlossenen Ostium-primum-Defekt in der Anamnese.

Die in Abb. 18 aufgetragenen Laborparameter Hämoglobin, Hämatokrit, Gesamt-Eiweiß und Serumproteine zeigen eine Gesamt-Eiweißkonzentration an der unteren Normgrenze mit etwas reduziertem α -Globulinanteil und geben keinen Hinweis auf gerichtete Veränderungen während der Kontrollzeit.

Abb. 19 zeigt, daß der Verlauf der Fentanylkonzentrationen mit der Zeit bei dieser Patientin recht gut den Erwartungen entspricht; erhebliche Abweichungen von der Regressionslinie bestehen nicht. Die Thiopentalkonzentrationen dagegen nehmen einen auffällig flachen Verlauf im Anfangsteil der Kurve. Auch hier läßt sich eine gute Anpassung der Regressionslinie an die gemessenen Konzentrationen feststellen.

$$\begin{aligned} \text{Cpt (Fentanyl)} &= 97,105 \cdot e^{-0,398 \cdot t} + 38,258 \cdot e^{-0,099 \cdot t} + \\ &+ 7,052 \cdot e^{-0,003 \cdot t} \end{aligned}$$

$$\text{Cpt (Thiopental)} = 6,227 \cdot e^{-0,017 \cdot t} + 1,010 \cdot e^{-0,0007 \cdot t}$$

Nach Beendigung der Narkose von 230 Minuten Dauer war die Patientin sehr bald unruhig und klagte über Schmerzen. Dies erforderte 60 Minuten und 105 Minuten nach der Extubation eine Pethidingabe von jeweils 25 mg i.v.

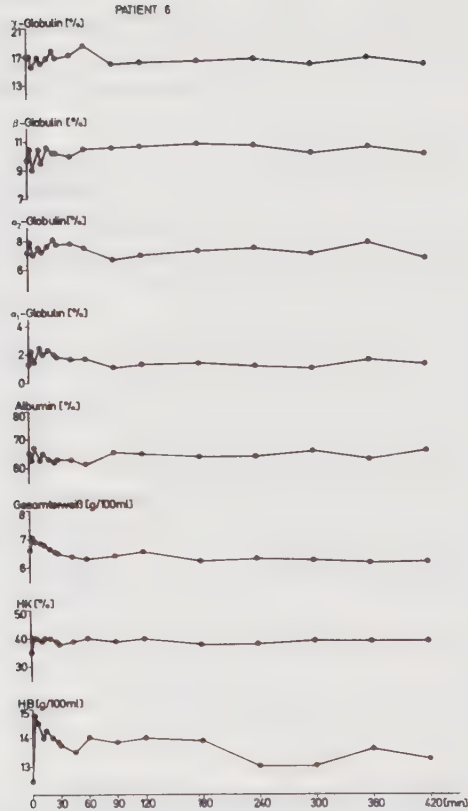


Abb. 18 Darstellung der blutchemischen Parameter während des gesamten Entnahmezeitraumes von Patient 6.

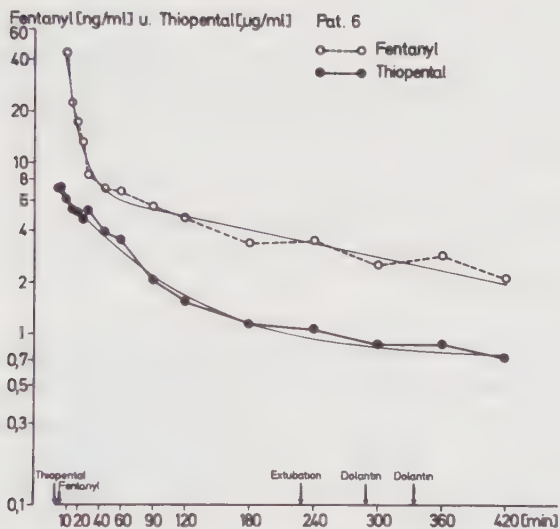


Abb. 19

Darstellung des Konzentrationsverlaufes von Fentanyl und Thiopental mit der Zeit von Patient 6 und daraus ermittelte nichtlineare exponentielle Regressionskurven, die die geringsten Abweichungen von den Meßpunkten aufweisen.

3.2.2 GRUPPE II

Patient A:

Bei dem Patienten handelte es sich um einen 36jährigen Mann in einem reduzierten Allgemein- und Ernährungszustand. In der Vorgeschichte fanden sich eine Hepatitis B, und es bestand ein labiler Hypertonus.

Die Laborparameter aus Abb. 20 weisen auf eine geringgradige Anämie hin, sie schwanken nur innerhalb der meßtechnisch bedingten Variationsbreite.

Wie aus Abb. 21 ersichtlich, unterscheiden sich die Verläufe der Konzentrationen der beiden Arzneimittel vor allem im Anfangsteil. Hier ist die Fentanyldistribution im Organismus früher beendet als beim Thiopental, kenntlich am steileren Konzentrationsabfall anfangs und dem früheren Übergang in den gleichmäßigen Konzentrationsabfall mit der Zeit.

$$\begin{aligned} \text{Cpt (Fentanyl)} &= 83,142 \cdot e^{-0,270 \cdot t} + 4,573 \cdot e^{-0,019 \cdot t} + \\ &\quad + 6,661 \cdot e^{-0,0024 \cdot t} \end{aligned}$$

$$\text{Cpt (Thiopental)} = 7,855 \cdot e^{-0,075 \cdot t} + 1,909 \cdot e^{-0,0025 \cdot t}$$

Nach einer Anästhesiezeit von 300 Minuten war der Patient im Aufwachraum sehr unruhig und schläfrig, reagierte kaum auf Schmerzreize und Manipulationen. Zur Verlegung auf die Station wurden ihm 190 Minuten nach Extubation 0,04 mg Naloxon i.m. injiziert, da sich bei der vorher durchgeführten Blutgasanalyse ein $p\text{CO}_2$ von 45,5 und ein BE von -5,4 herausstellten.

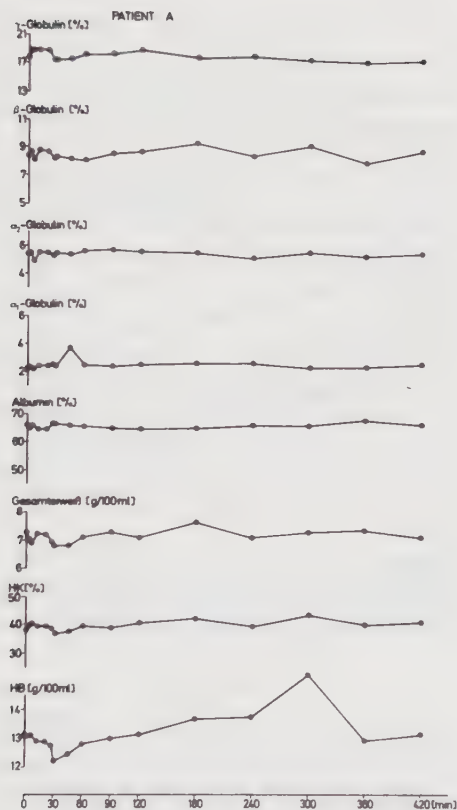


Abb. 20

Darstellung der blutchemischen Parameter während des gesamten Entnahmezeitraumes von Patient A.

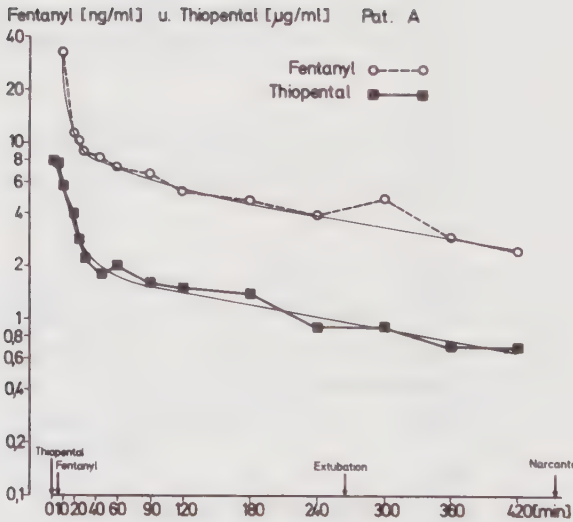


Abb. 21 Darstellung des Konzentrationsverlaufes von Fentanyl und Thiopental mit der Zeit von Patient A und daraus ermittelte nichtlineare exponentielle Regressionskurven, die die geringsten Abweichungen von den Meßpunkten aufweisen.

Patient B:

Es handelte sich um eine 26jährige Patientin in einem deutlich reduzierten Ernährungszustand, die seit zwei Jahren wegen einer durch eine Anorexia nervosa herbeigeführten terminalen Nierensuffizienz dialysepflichtig war. Es bestand ein Hypertonus.

Bei den Laborwerten aus Abb. 22 fällt eine mäßige Anämie und eine Dysproteinämie im Sinne einer α_2 -Erhöhung auf. Ansonsten sind während der Verlaufskontrolle keine besonders gerichteten Schwankungen auszumachen.

Wie aus Abb. 23 zu entnehmen ist, fällt die Fentanylkonzentration im Plasma biexponentiell ab, Verteilungsgleichgewicht ist schon bald erreicht. Der Verlauf der Thiopentalkonzentration mit der Zeit weist hingegen auf eine recht allmähliche Äquilibration hin, die erst zum Ende hin erreicht zu werden scheint.

$$\begin{aligned}\text{Cpt (Fentanyl)} &= 34,566 \cdot e^{-0,139 \cdot t} + 6,744 \cdot e^{-0,005 \cdot t} \\ \text{Cpt (Thiopental)} &= 7,116 \cdot e^{-0,673 \cdot t} + 4,580 \cdot e^{-0,152 \cdot t} + \\ &\quad + 0,673 \cdot e^{-0,0007 \cdot t}\end{aligned}$$

Die Patientin vermittelte sofort nach der 180minütigen Narkose einen sehr wachen Eindruck, sie klagte sehr bald über Schmerzen, weswegen sie 120 Minuten nach der Extubation 25 mg Pethidin i.m. injiziert bekam.

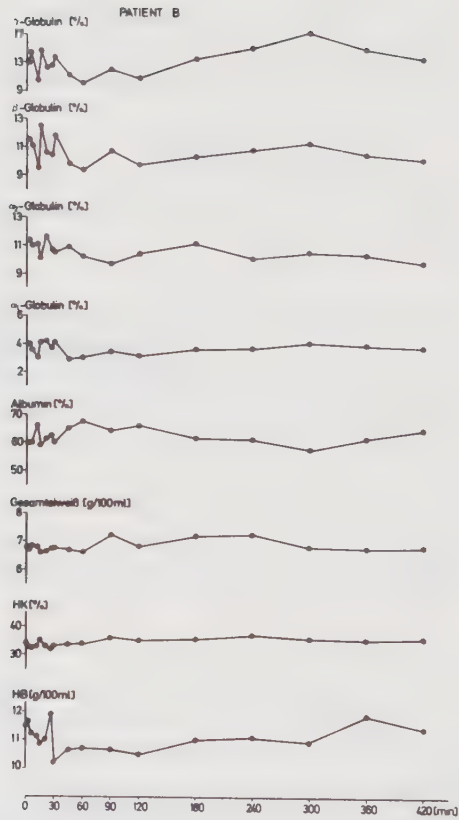


Abb. 22 Darstellung der blutchemischen Parameter während des gesamten Entnahmezeitraumes von Patient B.

Fentanyl [ng/ml] und Thiopental [µg/ml] Pat. B

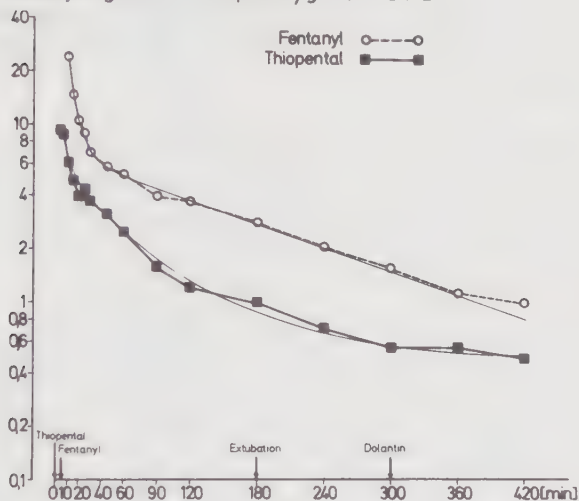


Abb. 23 Darstellung des Konzentrationsverlaufes von Fentanyl und Thiopental mit der Zeit von Patient B und daraus ermittelte nichtlineare exponentielle Regressionskurven, die die geringsten Abweichungen von den Meßpunkten aufweisen.

Patient C:

Die 66jährige, leicht untergewichtige Patientin befand sich in einem wesentlich reduzierten Allgemeinzustand mit einer Hepatitis B in der Vorgeschichte und einer schlechten kardialen Situation. Es bestand eine absolute Arrhythmie vom schnellen Typ bei Vorhofflimmern mit teilweisem Übergang in Flatterwellen bei linksseitiger Erregungsrückbildungsstörung.

Die Laborparameter aus Abb. 24 zeigen eine Anämie und ein Gesamteiweiß an der unteren Normgrenze an, vergesellschaftet mit einer Dysproteinämie im Sinne einer Erniedrigung des Albumins und einer kräftigen Erhöhung der γ -Globuline.

Auch bei dieser Patientin deutet der Verlauf der Plasmakonzentrationen auf eine raschere Einstellung des Verteilungsgleichgewichts beim Fentanyl hin. Während sich Meßpunkte und Regressionslinie hier fast decken, ist im Falle des Thiopentals eine gewisse Streuung der Meßwerte auffällig (Abb. 25).

$$\begin{aligned} \text{Cpt (Fentanyl)} &= 49,234 \cdot e^{-0,132 \cdot t} + 6,920 \cdot e^{-0,0029 \cdot t} \\ \text{Cpt (Thiopental)} &= 59,130 \cdot e^{-0,386 \cdot t} + 4,494 \cdot e^{-0,046 \cdot t} + \\ &\quad + 2,168 \cdot e^{-0,0031 \cdot t} \end{aligned}$$

Bei einer Narkosedauer von 165 Minuten zeigte die Patientin nach der Extubation zunächst eine gute Spontanatmung, im Aufwachraum trat jedoch eine vermehrte Atemdepression mit $p\text{CO}_2$ -Werten bis zu 57 mm Hg auf, woraufhin die Patientin 0,12 mg Naloxon i.v. erhielt (60 Minuten nach Extubation). Die Blutgaswerte normalisierten sich danach sofort, zeigten später jedoch eine erneute Atemdepression an, was eine nochmalige Gabe von 0,12 mg Naloxon i.m. erforderlich machte.

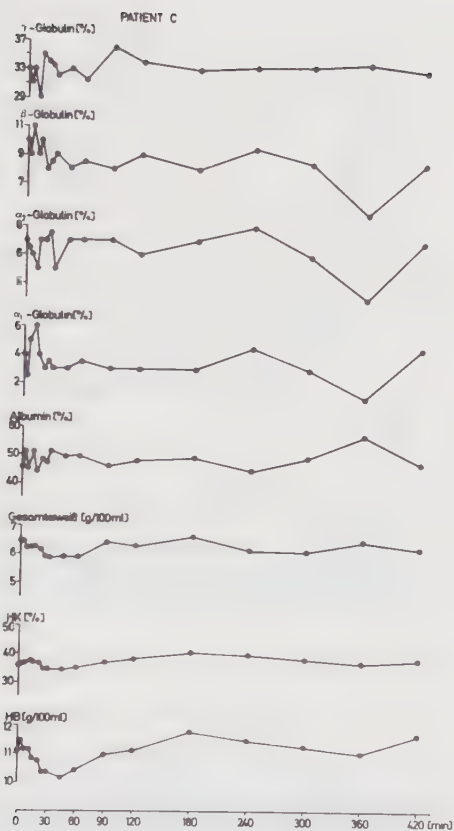


Abb. 24 Darstellung der blutchemischen Parameter während des gesamten Entnahmezeitraumes von Patient C.

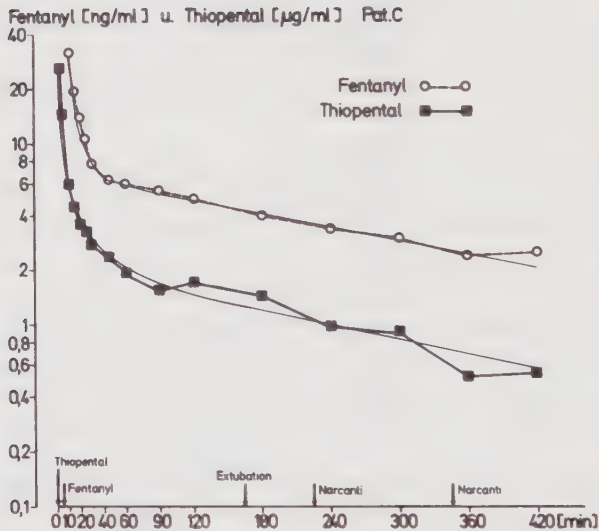


Abb. 25 Darstellung des Konzentrationsverlaufes von Fentanyl und Thiopental mit der Zeit von Patient C und daraus ermittelte nichtlineare exponentielle Regressionskurven, die die geringsten Abweichungen von den Meßpunkten aufweisen.

Patient D:

Der 37jährige Patient befand sich in einem schlechten Ernährungs-
zustand und Allgemeinzustand. Aus der Vorgeschichte ergab sich
eine Hepatitis B, der Patient war seit neun Jahren auf die Dauer-
dialyse angewiesen. Es bestand eine Linksherzhypertrophie, arte-
riosklerotische Veränderungen der Beinarterien und eine renale
Osteomalazie.

Die Laborparameter sind, wie aus Abb. 26 zu entnehmen ist, alle
pathologisch verändert, der Patient leidet an einer extremen Anä-
mie und einer leichten Hypoproteinämie mit ausgeprägter Dysprote-
inämie, wobei Albumin und β -Globuline anteilmäßig verringert sind,
und α_1 , α_2 und γ -Globuline vermehrt vorliegen.

Der Verlauf der beiden Arzneimittelkonzentrationen (Abb. 27) äh-
nelt im Anfangsteil den schon vorgestellten Kurven, während im
Endteil der Kurven eine Abweichung von den Regressionslinien
nach oben zu beobachten ist, so, als läge hier noch ein viertes
exponentielles Glied vor. Eine bessere Anpassung in den Regres-
sionslinien war jedoch trotz vieler Versuche nicht zu erreichen.

$$\begin{aligned} \text{Cpt (Fentanyl)} &= 486,160 \cdot e^{-0,559 \cdot t} + 10,167 \cdot e^{-0,075 \cdot t} + \\ &+ 4,900 \cdot e^{-0,0052 \cdot t} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Cpt (Thiopental)} &= 6,948 \cdot e^{-0,658 \cdot t} + 2,347 \cdot e^{-0,162 \cdot t} + \\ &+ 0,658 \cdot e^{-0,0034 \cdot t} \end{aligned}$$

Die Narkose dauerte 190 Minuten, und der Patient bot im Aufwach-
raum keinen Anhalt für eine Atemdepression, er verhielt sich je-
doch sehr schläfrig und schmerzindolent.

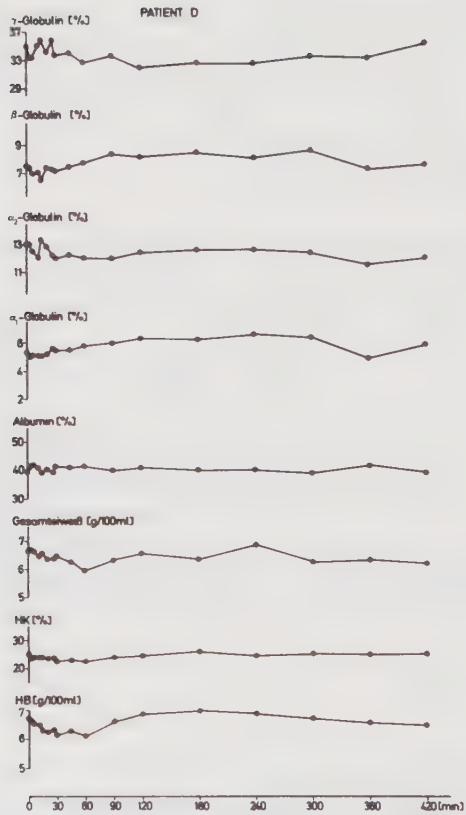


Abb. 26 Darstellung der blutchemischen Parameter während des gesamten Entnahmezeitraumes von Patient D.

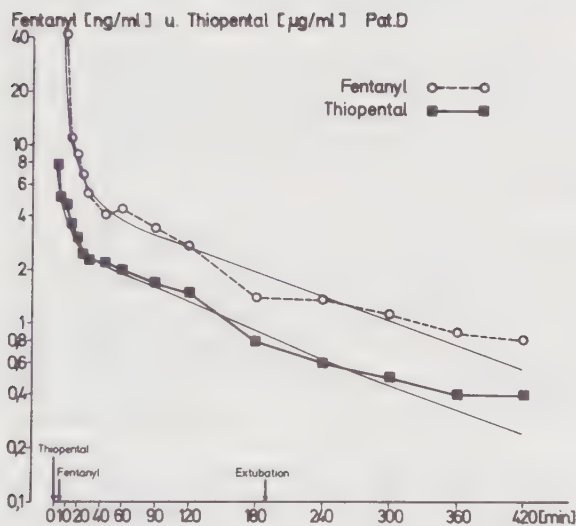


Abb. 27 Darstellung des Konzentrationsverlaufs von Fentanyl und Thiopental mit der Zeit von Patient D und daraus ermittelte nichtlineare exponentielle Regressionskurven, die die geringsten Abweichungen von den Meßpunkten aufweisen.

Patient E:

Die 41jährige Patientin mit einem Übergewicht von 14 % befand sich in einem relativ guten Allgemeinzustand. Es lag ein insulinpflichtiger Diabetes mit einer terminalen Niereninsuffizienz auf dem Boden einer diabetischen Nephropathie vor.

Die Patientin bot eine leichte Anämie, bei den Serumproteinen sind Albumin und die α_1 -und β -Globuline zugunsten der erhöhten γ -Globuline reduziert, wobei insgesamt eine Normoproteinämie vorliegt (Abb. 28).

Aus Abb.29 geht hervor, daß die Distribution von Fentanyl deutlich früher abgeschlossen ist als die von Thiopental, kenntlich am Übergang vom steilen zum flacheren Konzentrationsabfall. In den Anfangsteilen beider Kurven findet sich ein merkwürdig unruhiger Konzentrationsverlauf, während sich die einzelnen Meßpunkte später nur noch unwesentlich von den Regressionslinien abheben.

$$\text{Cpt (Fentanyl)} = 24,902 \cdot e^{-0,130 \cdot t} + 5,780 \cdot e^{-0,003 \cdot t}$$

$$\text{Cpt (Thiopental)} = 3,991 \cdot e^{-0,042 \cdot t} + 1,161 \cdot e^{-0,002 \cdot t}$$

Um die Patientin nach einer Narkose von 145 Minuten Dauer extubieren zu können, war die intravenöse Gabe von 0,08 mg Naloxon nötig. 100 Minuten später klagte die wache Patientin über Schmerzen und bekam deshalb 25 mg Pethidin injiziert.

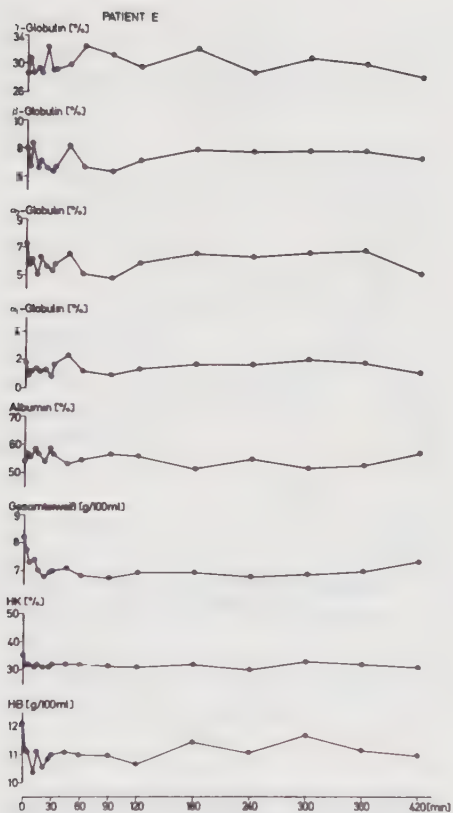


Abb. 28 Darstellung der blutchemischen Parameter während des gesamten Entnahmezeitraumes von Patient E.

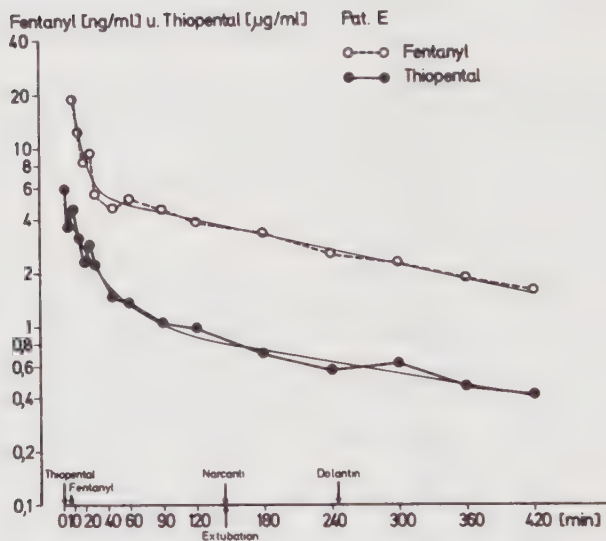


Abb. 29

Darstellung des Konzentrationsverlaufes von Fentanyl und Thiopental mit der Zeit von Patient E und daraus ermittelte nichtlineare exponentielle Regressionskurven, die die geringsten Abweichungen von den Meßpunkten aufweisen.

Patient F:

Die 56jährige idealgewichtige Patientin befand sich in einem relativ guten Allgemeinzustand, sie war seit neun Jahren dialysepflichtig auf dem Boden einer chronischen Pyelonephritis und Pyelolithiasis.

Wie aus Abb. 30 zu ersehen ist, sind Hämoglobin und Hämatokrit erniedrigt und ebenso das Gesamt-Eiweiß, dessen Zusammensetzung eine Erhöhung des γ -Globulingehalts und eine Verminderung des Albumins und der β -Globuline aufweist.

Die Konzentrationsverläufe von Fentanyl und Thiopental (Abb. 31) unterscheiden sich hier ganz erheblich sowohl bezüglich der Dauer bis zum Erreichen des Verteilungsgleichgewichts als auch hinsichtlich der Steilheit der Kurven danach.

$$\begin{aligned}\text{Cpt (Fentanyl)} &= 13,844 \cdot e^{-0,122 \cdot t} + 6,802 \cdot e^{-0,005 \cdot t} \\ \text{Cpt (Thiopental)} &= 3,181 \cdot e^{-0,049 \cdot t} + 1,070 \cdot e^{-0,0009 \cdot t}\end{aligned}$$

Um die Patientin nach einer Narkosedauer von 185 Minuten extubieren zu können, war die intravenöse Gabe von 0,04 mg Naloxon nötig. Im Aufwachraum trat weder eine vermehrte Atemdepression auf noch litt die Patientin unter starken Schmerzen.

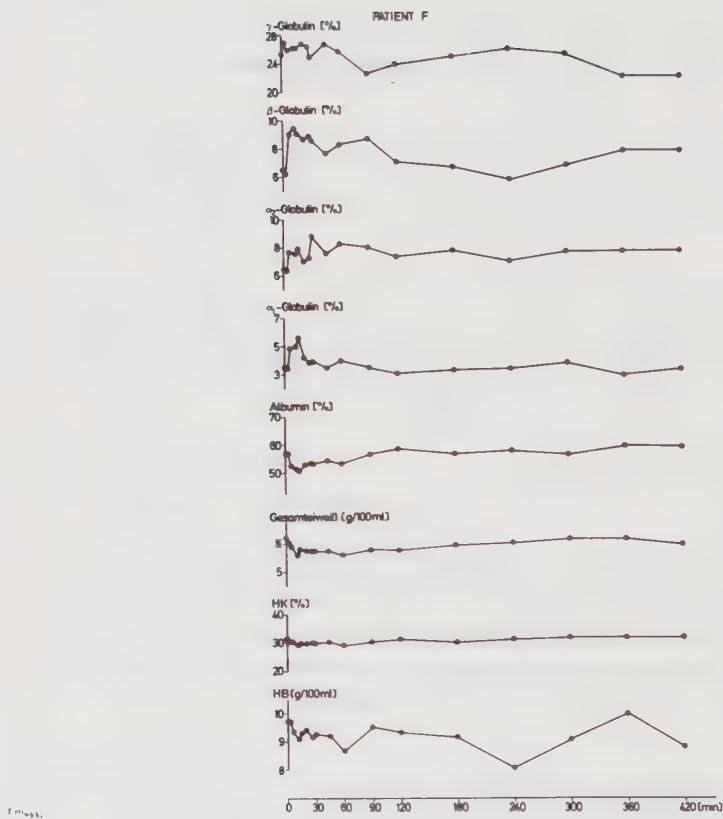


Abb. 30 Darstellung der blutchemischen Parameter während des gesamten Entnahmezeitraumes von Patient F.

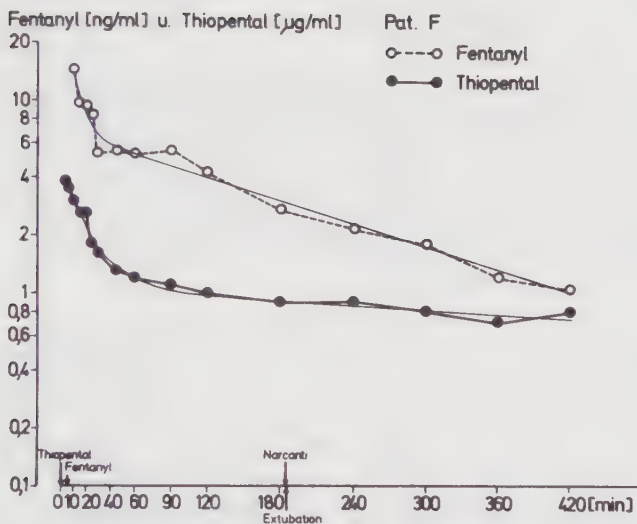


Abb. 31 Darstellung des Konzentrationsverlaufes von Fentanyl und Thiopental mit der Zeit von Patient F und daraus ermittelte nichtlineare exponentielle Regressionskurven, die die geringsten Abweichungen von den Meßpunkten aufweisen.

3.3 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE UND VERGLEICH ZWISCHEN GRUPPE I UND II

3.3.1 RESULTATE AUS DEN MESSUNGEN DER ARZNEIMITTEL- KONZENTRATIONEN

Eine Zusammenfassung der gemessenen Konzentrationen an Fentanyl bzw. Thiopental bei den je sechs Patienten in Gruppe I und II ergab die in Abb. 32 und 33 dargestellten Konzentrationskurven. Dabei wurde der jeweilige Medianwert und die größte bzw. kleinste zu einem bestimmten Zeitpunkt in dieser Gruppe gemessene Konzentration, d. h. die Spannweite des Konzentrationsbereiches, aufgetragen.

Betrachtet man Mediane und Spannweiten der Fentanylkonzentrationen beider Gruppen (Abb. 32), ergibt sich zunächst einmal, daß anfangs die mittleren Konzentrationen in Gruppe I erheblich über denen der Gruppe II liegen, daß sich aber mit der Zeit beide Mediane annähern und sich bei Berücksichtigung der großen Spannweiten kaum noch unterscheiden. Die möglicherweise hier zugrundeliegenden Unterschiede des Distributionsverhaltens werden später noch diskutiert. Die anfangs hohen Spannweiten beider Gruppen nehmen im Übergang der steilen zu den flacheren Strecken etwas ab, um dann bis zum Ende der Beobachtungsperiode wieder größer zu werden.

Mediane und Spannweiten der Thiopental-Konzentration (Abb. 33) beider Gruppen bieten im Vergleich zum Fentanyl ein ähnliches Bild. Wieder liegen die Mediane der Gruppe der niereninsuffizienten Patienten konstant unter denen der nierengesunden, doch sind die Abstände hier nicht so ausgeprägt. Auch hier findet sich eine Abnahme der Spannweiten am Übergang vom steilen in den flacheren Streckenabschnitt.

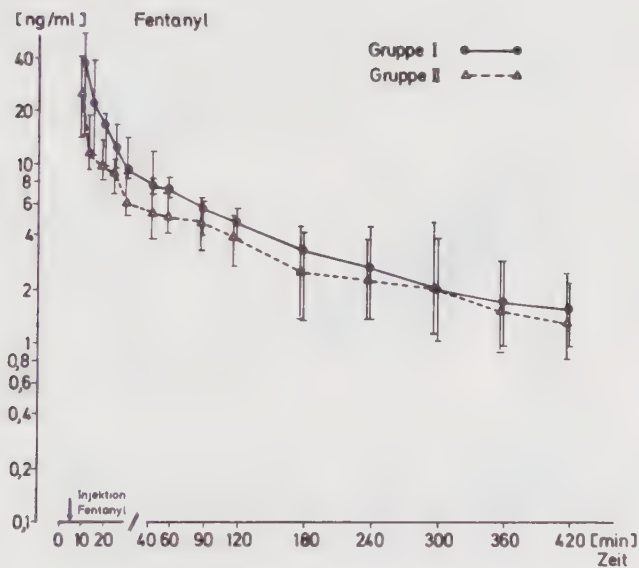


Abb. 32

Zusammenfassende Darstellung der gemessenen Fentanyl-Konzentrationen über die Zeit aus Gruppe I und II, aufgetragen sind Median und Spannweite des Konzentrationsbereiches zum jeweiligen Meßzeitpunkt.

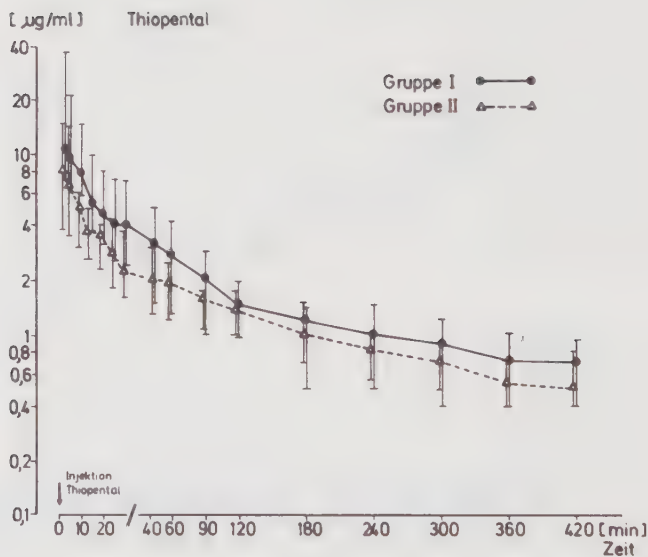


Abb. 33 Zusammenfassende Darstellung der gemessenen Thiopental-Konzentrationen über die Zeit aus Gruppe I und II, aufgetragen sind Median und Spannweite des Konzentrationsbereiches zum jeweiligen Meßzeitpunkt.

3.3.2 VERGLEICHENDE BETRACHTUNG DER BLUTCHEMISCHEN PARAMETER

Tabelle 7 faßt die in den Abb. 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28 und 30 dargestellten Laborparameter der einzelnen Patienten in Mittelwerte zusammen - diese ergeben wiederum einen Gruppenmittelwert für den Hämatokrit, Hämoglobin und Gesamt-Eiweißgehalt sowie für die Serumproteine (Tabelle 8).

In Gruppe I sind diese Mittelwerte vollkommen unauffällig bis auf eine leichte Hypoproteinämie (Gesamt-Eiweiß: 61,2 g/l), während in Gruppe II erstaunlicherweise eine Normoproteinämie vorliegt, wenn sie auch vergesellschaftet ist mit einer leichten Hypalbuminämie und Erhöhung der γ -Globuline. Es liegt zudem in Gruppe II eine Anämie vor.

TABELLE 7

Laborwerte: Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hk), Gesamt-Eiweiß (G.-Ew.), Albumin (Alb.) und α_1 -, α_2 -, β -, γ -Globuline für Gruppe I und II, gemittelt aus sämtlichen Meßwerten des Beobachtungszeitraumes.

Pt.- Nr.	Hb	Hk	G.-Ew.	Alb.	α_1	α_2	β	γ
	g/l	Vol.-%	g/l	rel. %	rel. %	rel. %	rel. %	rel. %
1	127,3	37,84	69,2	58,76	2,76	6,82	10	24,29
2	131,6	41,23	56,4	61,15	3,15	8,44	9,85	17,41
3	137,6	39,71	62,6	65,79	1,56	7,84	10,16	14,66
4	124,9	36,15	56,5	63,51	2,17	7,65	10,81	15,85
5	125,9	38,3	57,5	56,56	3,29	7,15	12,5	20,47
6	137,4	38,94	64,7	64,01	1,64	7,41	10,27	16,67
A	131,5	39,8	71,4	65,6	2,45	5,41	8,51	18,0
B	110,7	35,4	68,2	62,3	3,61	10,56	10,58	13,0
C	109,9	36,9	62,1	48,3	3,53	6,41	8,68	33,1
D	65,5	24,1	64,3	40,5	5,62	12,38	7,61	33,9
E	110,7	31,8	71,3	55,3	1,39	5,95	7,32	30,1
F	92,0	30,4	58,7	55,5	3,84	7,55	7,84	25,2

TABELLE 8

Gruppenmittelwerte für die Laborwerte
(gebildet aus den Mittelwerten von Tabelle 7)

		Gruppe I	Gruppe II
Hb	[g/l]	131,0	103,4
Hk	[Vol.-%]	38,7	33,1
G.-Ew.	[g/l]	61,2	66,0
Alb.	[rel. %]	61,6	54,6
α_1	[rel. %]	2,4	3,4
α_2	[rel. %]	7,5	8,0
β	[rel. %]	10,6	8,4
γ	[rel. %]	18,2	25,2

3.3.3 ANALYSE DER PLASMAPROTEINBINDERATEN BEIDER GRUPPEN

Tabelle 9 gibt die Proteinbindungsraten für Fentanyl und Thiopental als Mittelwerte der aus den Proben Nr. 2 - 6 gewonnenen Einzelwerte (siehe Tabelle 1) an.

Beim Fentanyl schwankt die Plasmaproteinbindung in Gruppe I in einem Bereich von 87,2 % bis 94,3 %, was insgesamt einem Mittelwert von 90,8 % entspricht. Ähnlich verhält sich die Plasmaproteinbindung des Fentanyls in Gruppe II, wo sie eine Spannbreite von 86,2 % bis 94,3 %, entsprechend einem Mittelwert von 91,6 %, ergibt. Hinsichtlich der PPB des Fentanyls lassen sich also keine Unterschiede in den zwei Gruppen erkennen. Anders sieht es beim Vergleich der Plasmaproteinbinderaten des Thiopentals aus. In Gruppe I liegt die kleinste Binderate des Thiopentals bei 79 % und die größte bei 88 %, insgesamt ergibt sich ein Mittel von 83,4 %. In Gruppe II ist die größte Binderate mit 80,2 % im Bereich der kleinsten Binderate aus Gruppe I angesiedelt, der Minimalwert liegt bei

65,5 %, was im Gruppenmittelwert nur eine PPB von 73,4 % ausmacht. Die beiden Patienten mit der niedrigsten PPB des Thiopentals von 65,5 % bzw. 65,7 % (C und D) zeigen innerhalb des 12 Patienten umfassenden Kollektivs mit ihrem Hämoglobingehalt von 109,9 bzw. 65,6 g/l den höchsten Grad an Anämie, mit einem Albumin von 48,3 bzw. 40,5 Relativ-% die stärkste Hypoalbuminämie und die größte γ -Globulinerhöhung (33,1 bzw. 33,9 %), wobei sie aber beide nur eine geringe Erniedrigung des Gesamt-Eiweißgehaltes des Plasmas bieten (Tabelle 7).

TABELLE 9

Plasmaproteinbindungsraten in % von Fentanyl und Thiopental der Gruppen I und II

Pt. Nr.	Fentanyl	Mittelwert	Thiopental	Mittelwert
	%	%	%	%
1	90,6		84,4	
2	87,2		83,9	
3	94,3		81,6	
4	90,1	<u>90,8</u>	88,0	<u>83,4</u>
5	-		-	
6	91,6		79	
A	94,3		76,4	
B	92,6		80,2	
C	86,2		65,5	
D	93,6	<u>91,6</u>	65,7	<u>73,4</u>
E	-		79,0	
F	91,3		-	

Unter den aus den Thiopentalkonzentrationsverläufen errechneten pharmakokinetischen Parametern der beiden Patienten C + D (Ta-

belle 10, Tabelle 11 rechts) finden sich keine eindeutig gerichteten Werte. Mit Hilfe der unter 2.7 beschriebenen Testverfahren stellte sich eine signifikant erhöhte PPB des Thiopentals in Gruppe I im Vergleich zur Gruppe II und umgekehrt heraus, und zwar auf dem Wahrscheinlichkeitsniveau $\alpha = 0,05$.

TABELLE 10

Verteilungsvolumina und Clearancewerte für Thiopental der Patienten der Gruppe II

Patient	Vc	RVdo	Vdss	Vdeq	Cl
	l/kg	l/min	l/kg	l/kg	ml/min·kg
A	0,41	1,38	1,63	1,85	4,56
B	0,32	1,35	3,22	4,34	3,16
C	0,06	0,67	1,00	1,35	4,25
D	0,41	2,66	1,34	2,22	7,46
E	0,78	1,59	2,42	2,87	7,13
F	0,94	1,51	3,73	3,55	3,11
Median	0,41	1,45	2,02	2,54	4,41
Spannw.	0,06-0,94	0,67-2,66	1,00-3,22	1,35-4,34	3,11-7,46

TABELLE 11

Distributions- und Eliminationshalbwertzeiten für Thiopental der Gruppen I (links) und II (rechts)

Pat.	$T\ 1/2_{\pi}$	$T\ 1/2_{\alpha}$	$T\ 1/2_{\beta}$	Pat.	$T\ 1/2_{\pi}$	$T\ 1/2_{\alpha}$	$T\ 1/2_{\beta}$
	min	min	min		min	min	min
1	2,2	47,5	2.292,9	A	---	9,3	280,3
2	---	5,9	213,2	B	4,6	44,3	949,5
3	4,1	27,5	818,6	C	1,8	15,1	220,5
4	1,8	6,8	179,6	D	4,3	88,0	206,3
5	7,3	42,8	284,8	E	---	16,3	278,9
6	---	39,7	1.071,5	F	---	14,1	790,3
Med.	3,1	33,6	551,7		4,3	15,7	279,6
Spw.	1,8 - 7,3	5,9 - 47,5	179,6 - 2.292,9		1,8 - 4,6	9,3 - 88,0	206,3 - 949,5

3.4 ERGEBNISSE DER BERECHNUNGEN DER PHARMAKOKINETISCHEN PROFILE

3.4.1 THIOPENTAL

3.4.1.1 Verteilungsvolumina

Die Abhängigkeit der Verteilungsvolumina (in Litern) von der Zeit, ausgehend vom Zeitpunkt der Injektion (Schnittpunkt mit der Y-Achse, Volumen des zentralen Verteilungsraumes) bis zum Erreichen der Maxima ist in den Abbildungen 34 (Gruppe I) und 35 (Gruppe II) dargestellt. Vergleicht man beide Gruppen miteinander, fällt zunächst eine größere Streuung der Volumina des zentralen Verteilungsraumes bei der Gruppe II (niereninsuffiziente Patienten) auf. Im weiteren Verlauf sind ganz erhebliche Unterschiede des Distributionsverhaltens zwischen den einzelnen Patienten zu beobachten, ohne daß sich beide Gruppen wesentlich voneinander unterscheiden. Die Spannweite der Verteilungsvolumina nach zehn Stunden reicht von etwa 50 bis zu 300 Litern!

In den Tabellen 10 und 12 sind V_c , V_{dss} und V_{deq} auf das Körpergewicht bezogen in Litern pro kg dargestellt. Bezüglich der tiefsten V_c -Werte unterscheiden sich beide Gruppen nicht, doch erreichen die höchsten Werte und der Median der Gruppe der niereninsuffizienten Patienten fast einen doppelt so hohen Wert. In anderen Worten ist bei einer auf das Körpergewicht der Patienten bezogenen Dosierung die Anfangskonzentration der Nierenkranken im Schnitt niedriger als die der Nierengesunden, da $C_0 = \frac{1}{V_d} \cdot D$ (siehe Gleichung 7). Auch die Rate, mit der sich das Verteilungsvolumen pro Zeiteinheit in Richtung auf V_{dss} bzw. V_{deq} bewegt, ist bei niereninsuffizienten Patienten im Schnitt größer, obwohl auch hier erhebliche individuelle Unterschiede bestehen.

TABELLE 12

Verteilungsvolumina und Clearancewerte für Thiopental der Patienten der Gruppe I

Patient	Vc	RVdo	Vdss	Vdeq	Cl
	l/kg	l/min	l/kg	l/kg	ml/min·kg
1	0,09	1,18	3,10	3,82	1,15
2	0,13	0,55	0,98	1,29	4,18
3	0,40	1,74	3,42	4,44	3,76
4	0,06	0,74	0,57	0,80	3,07
5	0,35	1,06	2,11	3,21	7,82
6	0,55	0,31	2,65	3,22	2,09
Median	0,24	0,90	2,38	3,22	3,42
Spannw.	0,06-0,55	0,31-1,74	0,57-3,42	0,80-4,44	1,15-7,82

Vdss und Vdeq hingegen unterscheiden sich in beiden Gruppen auch nach Berücksichtigung der Körpergewichte nur wenig, wenn auch die Untergrenzen bei den Nierengesunden etwas niedriger liegen.

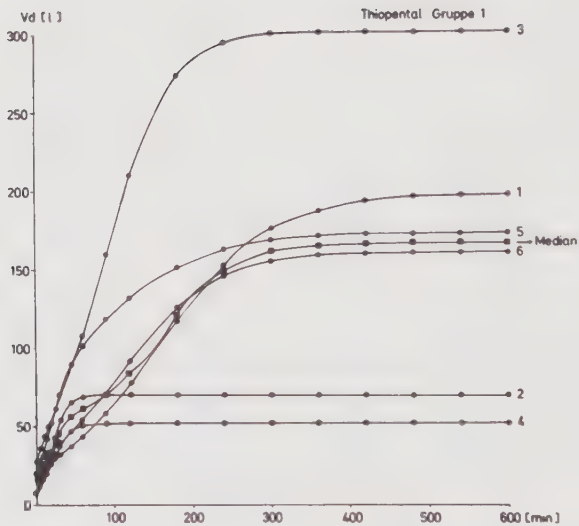


Abb. 34 Initiale Verteilungsvolumina, Anstiegssteilheit und Größe des endgültigen Verteilungsvolumens von Thiopental der Patienten der Gruppe I belegen die große Variabilität der Distribution zwischen den Patienten.

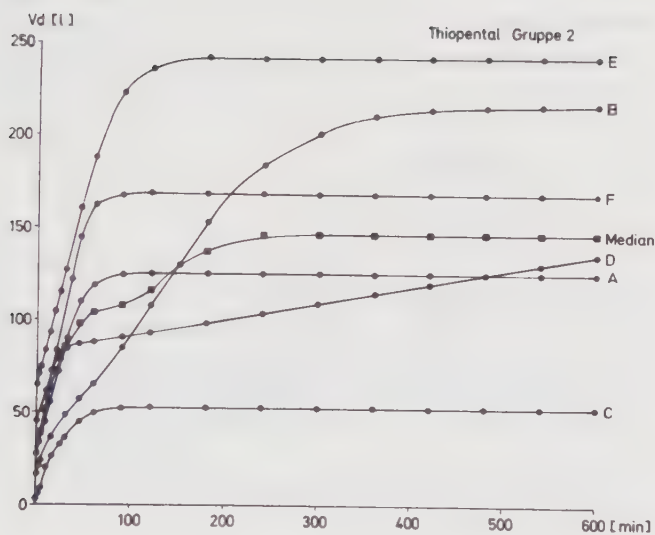


Abb. 35

Initiale Verteilungsvolumina, Anstiegssteilheit und Größe des endgültigen Verteilungsvolumens von Thiopental der Patienten der Gruppe II belegen die große Variabilität der Distribution zwischen den Patienten.

3.4.1.2 Clearance

Auch bei diesem Parameter fällt zuerst die gewaltige individuelle Variation bei der Gruppe I ins Auge; die Werte reichen von 1,15 bis 7,82 ml/min·kg (entsprechend 80,5 bis 547 ml/min bei 70 kg - siehe Tabelle 12). Im Mittel ist die Clearance der Patienten der Gruppe II etwas höher mit 4,41 ml/min·kg (entsprechend 309 ml/min) gegenüber 3,42 ml/min·kg (entsprechend 239 ml/min) und nicht so extrem variabel wie in Gruppe I (siehe Tabelle 10).

3.4.1.3 Halbwertszeiten

Die Distributionshalbwertszeiten $T_{1/2_{\pi}}$ und $T_{1/2_{\alpha}}$ (Tabelle 11) weisen zwischen den Gruppen keine gravierenden Abweichungen auf, die Unterschiede in den Medianen von $T_{1/2_{\alpha}}$ (Gruppe I: 33,62 min und Gruppe II: 15,73 min) erscheinen nicht sehr gewichtig angesichts der stark variierenden Zahlen. Die terminalen Eliminationshalbwertszeiten, resultierend aus Verteilungsvolumen und Clearance ($T_{1/2_{\beta}} = \frac{0,693 \cdot V_d}{Cl}$) weisen wieder beträchtliche interindividuelle Unterschiede auf, es scheint jedoch, als würden niereninsuffiziente Patienten Thiopental im Schnitt etwas rascher eliminieren als Nierengesunde.

3.4.2 FENTANYL

3.4.2.1 Verteilungsvolumina

Die initialen Extreme der Fentanyl-Verteilungsvolumina (V_c) liegen zwischen 1,5 und 27 Litern, in Gruppe I deutlich weniger gestreut als in Gruppe II (Abb. 36 und 37). Im weiteren Verlauf wird Verteilungsgleichgewicht überwiegend rasch erreicht. Die Absolutwerte liegen dabei im Mittel um 60 Liter und unterscheiden sich (mit zwei Ausnahmen) nur wenig von Patient zu Patient. Die Division der Volumina durch das Körpergewicht der einzelnen Patienten verringert die Streuung bei V_c nicht (Tabelle 13 und 14).

Im Mittel ist das zentrale Verteilungsvolumen der Nierengesunden kleiner als das der Patienten der Gruppe II. Die initiale Rate der Veränderung der Verteilungsvolumina ist in Gruppe II im Mittel etwas größer wie auch V_{dss} und V_{deq} , doch dürften diese Unterschiede wenig aussagekräftig sein, da die interindividuelle Variation wieder beträchtlich ist.

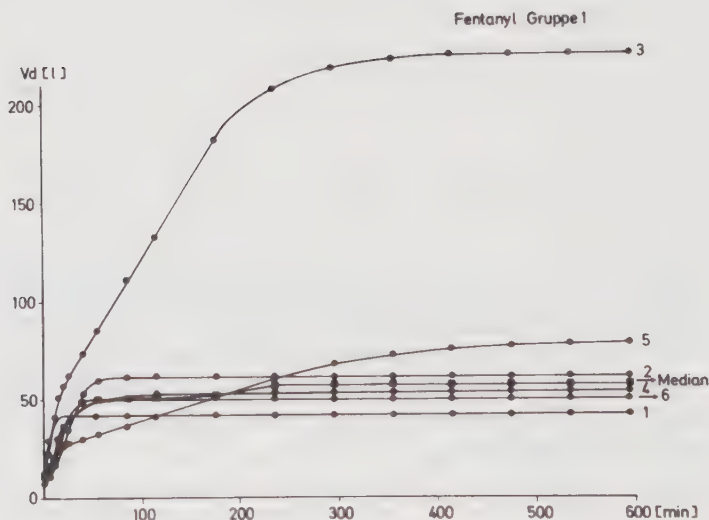


Abb. 36 Initiale Verteilungsvolumina, Anstiegssteilheit und Größe des endgültigen Verteilungsvolumens von Fentanyl der Patienten der Gruppe I belegen die geringere Variabilität der Distribution zwischen den Patienten im Vergleich mit der Distribution von Thiopental in Gruppe I (siehe Abb. 34).

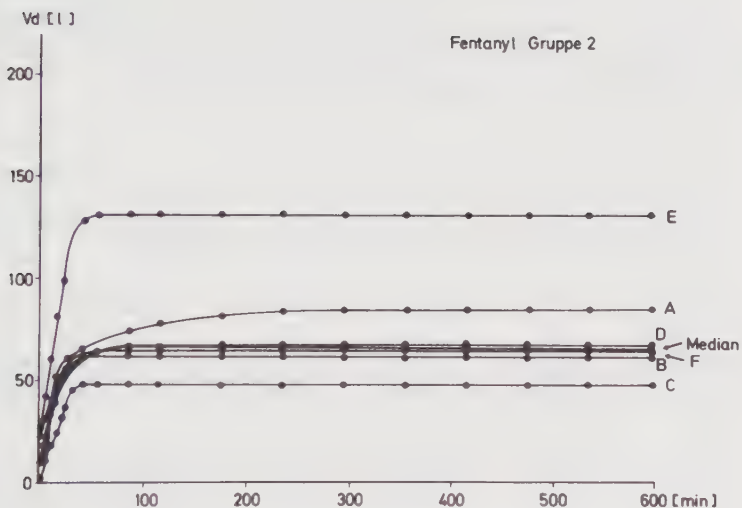


Abb. 37 Initiale Verteilungsvolumina, Anstiegssteilheit und Größe des endgültigen Verteilungsvolumens von Fentanyl der Patienten der Gruppe II belegen die geringere Variabilität der Distribution zwischen den Patienten im Vergleich mit der Distribution von Thiopental in Gruppe II (siehe Abb. 35).

3.4.2.2 Clearance

Die Clearance-Werte beider Gruppen bewegen sich zwischen 3 und 6,5 ml/min·kg, jedoch besteht ein deutlicher Unterschied der Mediane. Der Mittelwert der Gruppe I (3,49 ml/min·kg entsprechend 244 ml/min) ist bemerkenswert niedrig und wird vom entsprechenden Wert der Gruppe II (5,10 ml/min·kg entsprechend 357 ml/min) deutlich übertroffen (siehe Tabellen 13 und 14).

TABELLE 13

Verteilungsvolumina und Clearancewerte für Fentanyl der Patienten der Gruppe I

Patient	Vc	RVdo	Vdss	Vdeq	Cl
	l/kg	l/min	l/kg	l/kg	ml/min·kg
1	0,13	1,85	0,72	0,81	6,48
2	0,13	0,48	0,87	1,14	3,78
3	0,24	2,14	2,58	3,32	3,02
4	0,07	0,72	0,64	0,82	3,34
5	0,19	1,03	0,84	1,46	3,58
6	0,07	0,88	0,88	1,12	3,40
Median	0,13	0,96	0,85	1,13	3,49
Spannw.	0,07-0,24	0,48-2,14	0,64-2,58	0,81-3,32	3,02-6,48

TABELLE 14

Verteilungsvolumina und Clearancewerte für Fentanyl der Patienten der Gruppe II

Patient	Vc	RVdo	Vdss	Vdeq	Cl
	l/kg	l/min	l/kg	l/kg	ml/min·kg
A	0,11	1,52	1,06	1,26	2,97
B	0,24	1,10	1,06	1,25	6,37
C	0,18	0,67	1,09	1,25	3,59
D	0,02	0,39	0,49	0,99	5,14
E	0,33	2,49	1,41	1,56	5,05
F	0,48	1,62	1,27	1,37	6,26
Median	0,21	1,31	1,08	1,25	5,10
Spannw.	0,02-0,48	0,39-2,49	0,49-1,41	0,99-1,56	2,97-6,37

3.4.2.3 Halbwertszeiten

Die Distributionshalbwertszeiten ($T_{1/2\pi}$ und $T_{1/2\alpha}$) beider Gruppen (Tabelle 15) variieren wieder beträchtlich und lassen die Unterschiede zwischen den Medianwerten auch im Falle von $T_{1/2\alpha}$ als vermutlich nicht wesentlich erscheinen, da die Unterschiede ganz beträchtlich davon abhängen, ob eine 2- oder 3gliedrige Regressionsgerade den Meßpunkten angepaßt wurde. Unabhängig davon weisen die Zeiten auf eine rasche Distribution hin. Die terminalen Eliminationshalbwertszeiten liegen im Mittel nicht sehr weit auseinander (Gruppe I: 218 min, Gruppe II: 183 min), da Verteilungsvolumina (V_{dss} und V_{deq}) und Clearance der Gruppe I kleiner als in der Gruppe II sind, und die Beziehung gilt: $T_{1/2\beta} = \frac{0,693 \cdot V_d}{Cl}$.

TABELLE 15

Distributions- und Eliminationshalbwertszeiten für Fentanyl der Gruppen I (links) und II (rechts)

Pat.	$T_{1/2\pi}$	$T_{1/2\alpha}$	$T_{1/2\beta}$	Pat.	$T_{1/2\pi}$	$T_{1/2\alpha}$	$T_{1/2\beta}$
	min	min	min		min	min	min
1	---	1,8	83,4	A	2,6	37,1	293,7
2	---	6,6	209,2	B	---	5,0	135,8
3	3,4	39,1	761,7	C	---	5,3	241,5
4	3,2	21,2	170,9	D	1,2	9,3	133,0
5	3,8	53,0	283,5	E	---	5,4	214,3
6	1,7	7,0	227,4	F	---	5,7	151,2
Med.	3,3	14,1	218,3		1,9	5,5	182,8
Spw.	1,7 - 3,8	1,8 - 53,0	83,4 - 761,7		1,2 - 2,6	5,0 - 37,1	133,0 - 293,7

3.5 VERGLEICHE DER PHARMAKOKINETISCHEN PROFILE FÜR THIOPENTAL UND FENTANYL

Gruppe I: Die Verteilungsvolumina beider Substanzen des Patienten 3 (302 resp. 225 l) überragen bei weitem (Abb. 34 und 36) die aller anderen Patienten der Gruppe. Demgegenüber findet sich beim Patienten Nr. 1 ein divergentes Verhalten: Sein Fentanyl-V_{deq} wird sehr rasch erreicht und liefert den niedrigsten Wert (42 l), während V_{deq} von Thiopental nur sehr langsam seinem Maximum, dem mit 197 l zweitgrößten Wert, zustrebt (Abb. 34 und 36). Aus den Tabellen 12 und 13 geht hervor, daß V_c von Fentanyl nur halb so groß ist wie das von Thiopental, RV_{do} dagegen sehr ähnliche Werte liefert. Die Mediane für V_{dss} und V_{deq} belegen das 3-fach größere, endgültige Verteilungsvolumen (V_{deq}) von Thiopental. Da die Mediane der Fentanyl- und Thiopental-Clearance praktisch identisch sind, war eine erheblich längere Eliminationshalbwertszeit für Thiopental zu erwarten.

Gruppe II: Auch in dieser Gruppe überragen die Verteilungsvolumina eines Patienten (E) die aller übrigen Patienten (Abb. 35 und 37), während ein anderer Patient (C) die niedrigsten Volumina liefert. Auch in dieser Gruppe fällt auf, daß es beim Thiopental ganz erheblich länger dauert, bis die Distribution, d. h. die Substanzanreicherung in der Peripherie ihr Maximum erreicht. Aus den Tabellen 10 und 14 kann wieder ein doppelt so hoher Wert für V_c von Thiopental abgelesen werden, doch sind auch hier die RV_{do} wieder sehr ähnlich. V_{dss} und V_{deq} unterscheiden sich um den Faktor 2 (Gruppe I: Faktor 3). Die Clearance-Werte beider Substanzen sind bei den Patienten dieser Gruppe wieder recht ähnlich und höher als bei Gruppe I. Dementsprechend ($T_{1/2\beta} = \frac{0,693 \cdot V_d}{Cl}$) ist die terminale Eliminationshalbwertszeit von Thiopental deutlich länger als die von Fentanyl.

3.6 ARZNEIMITTELGEHALT DES ORGANISMUS MIT DER ZEIT

Eindrücklicher noch als die tabellarische Auflistung von Halbwertszeiten vermag die graphische Darstellung der Abnahme des Arzneimittelgehaltes des Organismus mit der Zeit das Zusammenspielen von Distribution und Elimination zu verdeutlichen (Abb. 38).

So ist der Thiopentalgehalt der Gruppen I und II im Mittel erst nach 200 resp. 210 Minuten auf 50 % der Dosis abgesunken. Beim Fentanyl ist dieser Grenzwert in der Gruppe I schon nach etwa 120 Minuten und in Gruppe II nach etwa 150 Minuten erreicht. Wenn wir uns daran erinnern, daß z. B. die mittleren Clearance-Werte für Fentanyl und Thiopental der Gruppe I praktisch identisch sind (3,49 resp. 3,42 ml/min·kg; Tabelle 12 und 13), bleibt als Erklärung nur das kleinere Verteilungsvolumen von Fentanyl (im Mittel 1,13 l/kg) gegenüber Thiopental (3,22 l/kg) in der Gruppe I. Wie ausführlich dargestellt (siehe 2.6), ist die Größe eines Verteilungsvolumens der Plasmakonzentration umgekehrt proportional. Je kleiner das Verteilungsvolumen, desto größer die Plasmakonzentration und das Arzneimittelangebot an die Leber. So wird verständlich, daß trotz gleicher Clearance-Werte mit einer höheren Plasmakonzentration größere Arzneimittelmengen pro Zeiteinheit eliminiert werden. Für die Gruppe II gilt, wenn auch weniger deutlich, prinzipiell das gleiche.

Aus Abb. 38 geht auch die große Unterschiedlichkeit der Individuen bezüglich der Arzneimittel elimination hervor. Ist z. B. bei einem Patienten der Gruppe II die verabreichte Thiopental-Dosis nach sieben Stunden bis auf 11,5 % Rest ausgeschieden, finden sich bei einem anderen Patienten nach der gleichen Zeit noch 66 % der Dosis im Organismus.

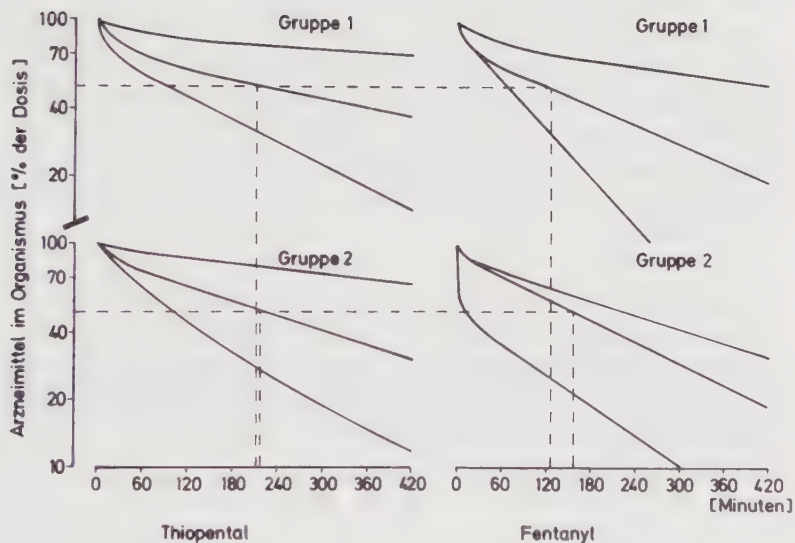


Abb. 38 In dieser Abbildung sind die mit der Zeit abnehmenden Arzneimittelmengen (Thiopental links, Fentanyl rechts) im Körper in % der Dosis als Mediane und Spannweiten aufgeführt. Es zeigt sich, daß Fentanyl im Schnitt viel schneller eliminiert wird als Thiopental, daß aber manche Patienten Thiopental rascher eliminieren als andere Fentanyl.

3.7 VERGLEICH DER HÄUFIGKEIT DER PETHIDIN- UND NALOXONGABEN IN BEIDEN GRUPPEN

Als abschließende Vergleiche stellen Tabelle 16 und 17 die Häufigkeit der Naloxon- und Pethidingabe in Gruppe I und Gruppe II gegenüber. In Gruppe I war bei zwei Patienten eine Naloxoninjektion nötig, davon bei einem Patienten eine zweimalige Dosis; drei Patienten erhielten eine Pethidingabe, die bei einem Patienten wiederholt werden mußte. In Gruppe II mußte bei vier Patienten die Atemdepression mit Naloxon antagonisiert werden, wobei bei einem Patienten eine Nachinjektion nötig war; zwei Patienten wurde Pethidin gespritzt.

In Gruppe II benötigten doppelt so viele Patienten eine Naloxongabe wie in Gruppe I. Dies gibt einen Hinweis darauf, daß sich niedrigere Plasmakonzentrationen an Fentanyl im Vergleich zu einem nierengesunden Kollektiv bei einem anephrischen Patientengut in einer klinisch deutlicheren Atemdepression auswirken.

TABELLE 16

Gabe von Pethidin bzw. Naloxon in Gruppe I

(in mg)

Patient Nr.	1	2	3	4	5	6
Naloxon (Narcanti®)	-	-	-	1 x 0,12 i.v. 1 x 0,12 i.m.	1 x 0,08 i.v.	-
Pethidin (Dolantin®)	-	-	1 x 25 i.v.	1 x 25 i.v.	-	2 x 25 i.v.

TABELLE 17

Gabe von Pethidin bzw. Naloxon in Gruppe II

(in mg)

Patient Nr.	A	B	C	D	E	F
Naloxon (Narcanti®)	1 x 0,04 i.m.	-	1 x 0,12 i.v. 1 x 0,12 i.m.	-	1 x 0,08 i.v.	1 x 0,04 i.v.
Pethidin (Dolantin®)	-	1 x 25 i.v.	-	-	1 x 25 i.v.	-

4.0 DISKUSSION

4.1 EINFÜHRUNG IN DIE PHARMAKOKINETIK UND SUBSTANZ-EIGENSCHAFTEN VON THIOPENTAL UND FENTANYL

Der Begriff "Pharmakokinetik" steht für die quantitative Analyse der Vorgänge, die das "Schicksal" eines Arzneimittels im Organismus ausmachen. Solche sind Resorption vom Ort der Administration, Verteilung in Körpergeweben und -flüssigkeiten, Biotransformation in pharmakologisch aktive und inaktive Metabolite und Exkretion des Medikaments und seiner Metabolite aus dem Körper. Es ist allgemein anerkannt, daß die Intensität der Wirkung eines Medikaments abhängig ist von seiner Konzentration am Rezeptor. In der Praxis sind die Konzentrationen dort schwierig oder überhaupt nicht zu messen, da Gewebeproben beim Menschen nicht routinemäßig erhalten werden können. Eine Prämisse pharmakokinetischer Studien ist, daß man durch Konzentrationsmessungen im Plasma die Konzentrationen am Wirkungsort abschätzen kann. Da Blut das Medium ist, welches das Medikament zu den Wirkungsorten bringt, sollte die Blut- oder auch Plasmakonzentration von Arzneimitteln, die so lipidlöslich wie Thiopental und Fentanyl sind, proportional zur Konzentration am Rezeptor sein. In der Tat häufen sich die Beweise dafür, daß Blut- oder Plasmakonzentrationen akzeptable und verlässliche Korrelationen zu den Gewebekonzentrationen und dem biologischen Effekt bieten können.

Drei Determinanten bestimmen hauptsächlich die Plasmakonzentration eines Medikaments:

- 1) Die Art der Administration
- 2) Die Aufnahme des Medikaments durch die Körpergewebe
- 3) Die Elimination des Medikaments aus dem Körper.

In der Anästhesie und so auch in der vorliegenden Studie werden Arzneimittel überwiegend als Boli appliziert. Unmittelbar nach Beendigung der Injektion findet man maximale Plasmakonzentrationen

(Abb. 1). Danach zeigt sich bei stark fettlöslichen Arzneimitteln ein rascher Abfall der Konzentration, der vor allem durch das Eindringen des Medikaments in die verschiedenen Körpergewebe bedingt ist. Das heißt, die Rate, mit der ein Medikament biologische Membranen durchdringt, bestimmt die initiale Steilheit des Plasmakonzentrationsabfalls. Die Membranpermeabilität wird wiederum festgelegt durch physikochemische Eigenschaften der Substanz wie Lipidlöslichkeit, Ionisationsgrad, Molekülgröße. Die Substanzeigenschaften legen zusammen mit der Art der zu durchdringenden Membran den Permeabilitätskoeffizienten fest, der die Fähigkeit eines Medikaments, in Körpergewebe und Organe einzudringen, determiniert. Die gesamte, ins Gewebe aufgenommene Menge hängt von Angebot und Kapazität für das betreffende Medikament ab. Blutzufuß und Arzneimittelgehalt des Blutes legen fest, wieviel Arzneimittel geliefert und abtransportiert wird. Für Pharmaka mit hoher Membranpermeabilität kann also die Gewebedurchblutung der limitierende Faktor im Medikamentenaustausch zwischen Plasma und Gewebe sein.

Unter der Elimination eines Arzneimittels versteht man in der Pharmakologie die Summe der Vorgänge, die zum Verschwinden der pharmakodynamisch aktiven Substanz beitragen. Dazu gehören die Biotransformation und die Exkretion, welche unmittelbar nach i.v.-Injektion beginnen, sobald das Medikament durch die Blutzirkulation zu dem Hauptmetabolisierungsorgan, der Leber, und dem Hauptexkretionsorgan, der Niere, gebracht wird. Bei der Biotransformation ist entscheidend, daß die gebildeten Metabolite wirksamer oder unwirksamer als die Muttersubstanz sein können, und daß die Distributions- und Eliminationskinetiken sich von der Ausgangssubstanz fast immer unterscheiden. Die Metabolisierungsrate eines Medikaments ist abhängig von der Konzentration am Metabolisierungsort, welche eine Funktion der Blutkonzentration und des Blutflusses ist, und der "intrinsic activity" des biotransformierenden Systems. Die meisten Metabolisierungsvorgänge folgen einer Kinetik erster Ordnung, d. h., eine konstante Fraktion des Arzneimittelgehaltes des die Leber durchströmenden Blutes wird

umgesetzt, unabhängig von der Konzentration des Arzneimittels im Blut, da die Kapazität der Enzyme nicht erreicht oder überschritten wird. Die Exkretionsrate wird festgelegt durch den renalen Blutfluß und drei renale Prozesse, nämlich die glomeruläre Filtration, die tubuläre Sekretion und die tubuläre Reabsorption. Fettlösliche Arzneimittel werden renal fast nur in Form ihrer Metabolite eliminiert, da sie zwar glomerulär filtriert werden, das Tubulussystem aber durch Diffusion wieder verlassen.

Die Distribution eines Arzneimittels im Organismus ist eine physikochemische Interaktion zwischen Körper und Medikament, d. h., sie wird auf der einen Seite bestimmt durch Eigenschaften des Medikaments wie Ionisierungsgrad, Lipidlöslichkeit, Polarität oder Molekulargewicht, und auf der anderen Seite durch Faktoren wie pH-Wert, Gewebzusammensetzung, Membranpermeabilität, Blutfluß und Kapillarisierung. Unter den vielen Faktoren, die die Distribution eines Medikaments verändern können, seien nur einige der wichtigsten angeführt: Plasmaproteinbindung, Gewicht und Körperoberfläche (deshalb sollten zum Vergleich verschiedener Patientengruppen Verteilungsvolumina und Clearance-Werte in Größen, die auf das Körpergewicht bezogen sind, angegeben werden (112)), Grad der Fettleibigkeit, Geschlecht, physischer Stress, Herzzeitvolumen und Blutzirkulation, Alter, Medikamentinteraktionen, verschiedene Krankheitszustände wie Leber-, Nieren- und Herzerkrankungen. Es soll hier nur auf die Bedeutung der Plasmaproteinbindung näher eingegangen werden.

Für die "Pharmakodynamik" (Wirkungen des Pharmakons auf den Organismus) entscheidend ist die Tatsache, daß Arzneimittel nur in der Form ihres freien und undissoziierten, respektive ungeladenen Anteils biologische Membranen durch Diffusion und Dissolution permeieren, also z. B. durch Überwindung der Bluthirnschranke an die Wirkungsorte im Gehirn gelangen können. Der Anteil an freier Droge aber wird durch seine Binderaten an die Plasmaeiweiße und Erythrozyten bestimmt, welche Gleichgewichtskonstanten nach dem Massenwirkungsgesetz darstellen. Eine Veränderung des Hämato-

krits, der Plasmaproteinkonzentration oder des pH-Wertes können das Gleichgewicht auf eine andere Stufe verschieben und damit eine gänzlich veränderte pharmakodynamische Wirkung erzielen. Gerade Medikamente, die extensiv an Plasmaproteine gebunden sind (90 % und mehr), werden mit Veränderung der Bindungsverhältnisse eine größere Veränderung in ihrer biologischen Wirksamkeit zeigen.

Im folgenden sollen die für ihre pharmakokinetischen Eigenschaften relevanten Charakteristika von Thiopental und Fentanyl kurz dargestellt werden. Fentanyl, ein Phenyläthyl-propionylanilinopiperidin, und Thiopental, eine Äthyl-methyl-butylthiobarbitursäure, sind in ihrer undissoziierten Form beides sehr lipidlösliche Substanzen (8, 55, 107). In ihren Molekülgrößen liegen sie mit einem Molekulargewicht von 336,46 für Fentanyl und 250,13 für Thiopental in derselben Größenordnung (8). Ihr Ionisierungsgrad differiert bei gleichem pH-Wert, da Fentanyl eine schwache Base mit einem pK_a von 8,43 (73) und Thiopental eine schwache Säure mit einem pK_a von 7,6 ist (40). Bei einem pH-Wert von 7,4 liegen nur 10 % als undissoziierte Fentanylbasis, aber 90 % als Fentanylkation im Plasmawasser vor, und 60 % Thiopentalsäure gegenüber 40 % Säureanion. Die Plasmaproteinbindung von Fentanyl wird bei einem pH-Wert von 7,4 im Mittel mit 84 % angegeben (46, 73), ebenso wie die von Thiopental (100, 25).

Die Biotransformation von Thiopental und Fentanyl zu inaktiven Metaboliten erfolgt überwiegend in der Leber (40). Es sei hier nur am Rande vermerkt, daß auch der Dünndarm nachweislich morphinartige Analgetika umsetzt (85). Das venöse Blut aus dem Darm fließt aber via Pfortader zur Leber und läßt so beide Biotransformationsorte miteinander verschmelzen, wenn man aus Messungen des zeitlichen Verlaufs der Plasmakonzentration Clearance-Berechnungen anstellt. Wilkinson et al. (113) haben gezeigt, daß die Clearance von Arzneimitteln mit hoher Extraktionsrate vom Leberblutfluß, eventuell auch vom Rücktransport aus der Peripherie abhängt, nicht aber von Plasmaproteinbindung oder intrinsischer Aktivität der Leberenzyme. Die Clearances von Arzneimitteln mit niedriger

Extraktionsrate dagegen hängen nicht vom Leberblutfluß und auch nicht von der Plasmaproteinbinderate ab, wenn diese 90 % nicht übersteigt, wohl aber von der intrinsischen Aktivität der biotransformierenden Enzyme (siehe auch 1.0). Beide Substanzen, Thiopental und Fentanyl, gehören nach Rietbrock (92) zu den sogenannten "low clearance-Substanzen", d. h., nur ein relativ kleiner Teil des die Leber durchströmenden Blutes wird von diesen Substanzen befreit. Daß es bezüglich der Fentanyl-Clearance aber auch Berichte gibt, die es als eine "high clearance-Substanz" erscheinen lassen, wird noch ausführlich dargestellt werden. Über die chemische Natur der Stoffwechselprodukte von Fentanyl beim Menschen herrscht noch kein allgemeiner Konsens. Bisher gilt nur die Bildung von p-Hydroxy(phenethyl)fentanyl als gesichert (65). Der Metabolit besitzt noch etwa 1/80 der analgetischen Potenz von Fentanyl.

Für Thiopental sind die Hauptabbauewege bekannt. Die Desulfurierung führt zur Entstehung von Pentobarbital mit einer ähnlichen narkotischen Wirkung wie der Ausgangssubstanz, die Seitenkettenoxydation zur 5-Äthyl-5-methyl-3-carboxypropyldicarbonsäure.

Die Ähnlichkeit der beschriebenen physikochemischen Eigenschaften, der Binderaten und des Stellenwerts des Metabolismus bei der Ausscheidung der beiden Medikamente legt eine Ähnlichkeit im pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Verhalten nahe. In der Tat ähneln sich beide Medikamente klinisch nach intravenöser Bolusgabe in ihrer kurzen Wirkungslatenz als Folge der raschen Permeation der Blut-Hirn-Schranke, in ihrem Plasmakonzentrationsverlauf und ihrem Eliminationsmodus. Die Plasmakonzentrationskurven lassen einen bi- oder triphasischen Verlauf erkennen. In letzter Zeit wurde immer klarer, daß bei beiden Medikamenten die Wirkungsbeendigung hauptsächlich durch Redistribution erreicht wird. Die Anschauung, Fentanyl und Thiopental seien beide kurz wirkende Pharmaka, mußte verworfen werden, da sich immer deutlicher eine sehr lange terminale Eliminationshalbwertszeit herauskristallisierte (22, 36, 72, 75), die klinisch sehr gut mit einem häufig beobachteten Fentanylüberhang in Übereinstimmung steht (1, 104).

4.2 KRITISCHE WÜRDIGUNG DES VERSUCHSAUFBAUES

Die Ergebnisse pharmakokinetischer Analysen sind häufig von einer erheblichen inter-, gelegentlich auch intraindividuellen Variation gekennzeichnet (z. B. Jung et al., 56). Wir sind nicht die ersten, die in Anbetracht dieses Phänomens und der wegen der umfangreichen Messungen niedrigen Patientenzahlen versucht haben, bei unseren pharmakokinetischen Untersuchungen durch die simultane Verabreichung zweier Arzneimittel zu aussagekräftigen Resultaten zu gelangen (13). Auf diese Weise werden eine große Zahl möglicher Störfaktoren, wie z. B. Organperfusion, Abweichungen des Säure-Basenhaushaltes, Körpergewicht und Körpergröße, Alter, Vorerkrankungen usw., eliminiert. Dem steht eine geringere Verallgemeinerungsfähigkeit als Nachteil gegenüber. Simultane pharmakokinetische Studien über Fentanyl und Thiopental an chirurgischen Patienten sind auch gerechtfertigt, weil diese beiden Substanzen sehr häufig am gleichen Patienten verabreicht werden. Es mag auch verwundern, daß wir das Schicksal eines Barbiturats im Organismus mit dem eines synthetischen Opioids verglichen haben, doch sind schon von anderer Seite (77) derartige Vergleiche angestellt worden, und es existieren zahlreiche Gemeinsamkeiten bezüglich der physikochemischen Substanzeigenschaften, wie oben erwähnt.

Die ausführlich besprochenen Patientenkollektive (siehe 3.1) eignen sich prinzipiell hervorragend zur Untersuchung der Frage, ob sich funktionell anephrische Patienten von Nierengesunden bezüglich ihrer Pharmakokinetik wesentlich unterscheiden. Folgende Kenngrößenunterschiede zwischen den Gruppen dürften aber für die Resultate der folgenden Untersuchung bedeutsam sein: Alle Patienten der Gruppe I sind Frauen, und in Gruppe II sind vier von sechs Patienten weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter (Median) in Gruppe I liegt mit 56,5 Jahren deutlich über dem der Gruppe II mit 39 Jahren (Tabelle 4 und 5). Größe und Gewicht dagegen dürften durch die Dosierung nach Gewicht als Einflußgrößen nicht von allzu großer Bedeutung sein, eher das Faktum, daß vier

von sechs Patienten der Gruppe II aber keiner der Gruppe I zum Untergewicht tendierte.

Desweiteren ist eine mäßige Anämie und eine gewisse Dysproteinämie in Gruppe II zu berücksichtigen.

Die Fentanylanwendung kurz nach der Narkoseeinleitung zusammen mit Thiopental führte bei einigen Patienten zu deutlichen, wenn auch rasch vorübergehenden Blutdruckabfällen mit mutmaßlich wesentlichen Auswirkungen auf Distribution und Elimination in dieser Zeit.

Neuere Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Thiopental belegen, daß die Sammelperiode wenigstens 24, besser noch 48 oder gar 96 Stunden betragen sollte. Dies war bei den meisten unserer dialysepflichtigen Patienten schon allein deshalb nicht möglich, weil sie von außerhalb überwiesen worden waren und einige Stunden nach der Operation in ihr jeweiliges Krankenhaus zurückverlegt wurden. Andererseits umfaßt unsere Beobachtungsperiode mit Operation und postoperativer Erholung den für den Anästhesisten interessantesten Zeitraum. Schließlich wäre auch unsere damalige Nachweisempfindlichkeit unzureichend für einen wesentlich längeren Beobachtungszeitraum gewesen.

Die Eignung der angewandten Meßverfahren (RIA und GC) darf als erwiesen gelten, doch war deren Anwendung nicht immer problemlos. Die Fentanyl-Messung mittels RIA zum Beispiel lieferte erst nach Überwindung vielfältiger Schwierigkeiten verlässliche Werte (siehe 2.5.3). Hierbei ist zu berücksichtigen, daß Genauigkeit und Reproduzierbarkeit eines RIAs begrenzt sind. Allgemein wird für den Fentanyl-RIA ein Variationskoeffizient von 5 bis 10 % bei höheren Konzentrationen angegeben, die Nachweisgrenze liegt bei 30 pg/ml (50, 74). Der Variationskoeffizient unserer Messungen dürfte etwas höher ausgefallen sein, ca. 6 - 7 %. Die Fentanyl-Konzentrationen im Plasma und in den Dialysaten lagen weit über der Nachweisgrenze. Die Thiopentalmessung mittels Gaschromato-

graphie ist ein zuverlässiges Verfahren, dessen Empfindlichkeit stark von der jeweiligen Methode abhängt. Die von uns gemessenen Thiopental-Konzentrationen reichen zum Teil nahe an unser zum Zeitpunkt der Messung bestehendes Limit von ca. 0,05 bis 0,1 $\mu\text{g/ml}$ heran. Konzentrationen nahe der Nachweisgrenze sind mit einer relativ großen Unsicherheit behaftet. Obwohl es theoretisch möglich ist, mittels Gaschromatographie auf 1 - 2 % genau zu messen, ergab die praktische Arbeit doch häufiger Interferenzen mit Verunreinigungen, so daß die Genauigkeit unserer Thiopental-messungen im Bereich der Genauigkeit der RIAs liegen dürfte. Die Gleichgewichtsdialyse schließlich hat sich als eine hervorragend arbeitende, sehr gut reproduzierbare Methode erwiesen (98). Wir können jedoch nicht ausschließen, daß die Lagerung der Plasma-proben bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ einen gewissen Einfluß auf das Bindungsverhalten hatte.

Schließlich ist bei dem Vergleich der von uns ermittelten pharmakokinetischen Größen mit den in der Literatur mitgeteilten Werten zu berücksichtigen, daß Rechenwege, statistische Maßzahlen, Kollektivgrößen, Geschlecht, Vorerkrankungen, Art der Operation, Anästhesietechnik usw. erheblich variieren.

4.3 PHARMAKOKINETIK

4.3.1 Distribution

Unter diesem Überbegriff wollen wir die von uns ermittelten Verteilungsvolumina mit den Ergebnissen anderer Untersucher vergleichen. Weiterhin sollen hier RV_{do} , die Rate, mit der sich das Verteilungsvolumen zum Zeitpunkt Null in Richtung endgültiges Verteilungsvolumen bewegt, und die graphische Darstellung der Zeitabhängigkeit der Verteilungsvolumina betrachtet werden.

4.3.1.1 Thiopental

In Tabelle 18 stellen wir zur Orientierung in einer Übersicht die von uns gefundenen Parameter der Thiopentaldistribution in Gruppe I und II den Ergebnissen anderer Untersucher gegenüber. Dabei haben wir Median und Spannweite angegeben, da der Median im Vergleich zum arithmetischen Mittel das robustere statistische Maß darstellt. Viele Untersucher führen jedoch das arithmetische Mittel auf oder lassen in ihren Ausführungen nicht erkennen, ob es sich um Median oder arithmetisches Mittel handelt, dann nämlich, wenn sie weder Spannweite (R) noch Standardabweichung (S^2) mit angeben.

Untersuchung	D i s t r i b u t i o n v o n T h i o p e n t a l											
	Gruppe I: Nierengesunde Patienten						Gruppe II: Niereninsuffiziente Patienten					
	Vc [l/kg]		Vdss [l/kg]		Vdeq [l/kg]		RVdo [l/min]		Vc [l/kg]		Vdss [l/kg]	
	Z bzw. $\bar{x}$	R bzw. $\bar{x}$	Z bzw. $\bar{x}$	R bzw. $\bar{x}$	Z bzw. $\bar{x}$	R bzw. $\bar{x}$	Z bzw. $\bar{x}$	R bzw. $\bar{x}$	Z bzw. $\bar{x}$	R bzw. $\bar{x}$	Z bzw. $\bar{x}$	R bzw. $\bar{x}$
Eigene Untersuchung	0,24 ±0,55	0,06 ±0,55	2,38 ±3,42	0,57 ±3,42	3,22 ±4,44	0,80 ±4,44	0,90 ±1,74	0,31 ±1,74	0,41 ±0,94	0,06 ±0,94	2,02 ±3,02	1,00 ±3,02
Andreasen (4)	0,22				2,68							
Burch (15)			1,9 ±0,5								3,0 ±1,0	
Burch (16)	0,53 ±0,18		2,34 ±0,75									
Christensen (20)												
- junge Frauen	0,26 ±0,41	0,07 ±0,41			1,19 ±1,79	0,84 ±1,79						
- alte Frauen	0,21 ±0,38	0,03 ±0,38			2,51 ±5,63	1,30 ±5,63						
Ghonsim (42)	0,17 ±0,04				1,88 ±0,38							
Hudson (53)			2,5 ±1,0									
Jung (56)			2,4		3,8							
Jung (57)			1,4 ±0,46		1,95 ±0,63							
Morgan (75)	0,34 ±0,23		2,38 ±0,98		5,68 ±2,39		0,75 ±0,36					
Pandele (83)			2,3 ±0,5									

$\bar{x}$ = arithmetischer Mittelwert
 S^2 = Standardabweichung
 $\div$ = bis

Z = Median
 R = Spannweite

a) Nierengesunde Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus

Unsere in Tabelle 18 dargestellten Ergebnisse aus Gruppe I stammen von Patienten, die im Mittel 56,5 Jahre alt (Spannweite 40 - 72 Jahre) und alle weiblichen Geschlechts waren (Tabelle 4). In der Gruppe bestand nahezu Idealgewicht (Median 54 kg, Spannweite 50 - 68 kg).

Wir wollen zunächst eine Mitteilung von Jung (56) betrachten, aus der eine deutliche Abhängigkeit des apparenten Verteilungsvolumens ($\hat{V}_{\text{deq}}$) und des Verteilungsvolumens im steady state (V_{dss}) vom Alter hervorgeht (Abb. 39). Die Autoren haben an 22 chirurgischen, weiblichen Patienten im Alter von 25 - 83 Jahren die Kinetik von Thiopental untersucht, wobei die Narkose mit Enfluran fortgeführt wurde, und kamen zu folgendem Ergebnis (abgelesen aus der graphischen Darstellung für 57 Jahre): V_{dss} : 2,4 l/kg, V_{deq} : 3,8 l/kg. Während wir bezüglich V_{dss} völlig identische Resultate haben, liegt unser mittleres endgültiges Verteilungsvolumen mit 3,2 l etwas niedriger. Die Abb. 39 läßt im übrigen eine erhebliche Streuung der einzelnen Meßpunkte um die Regressionsgerade erkennen und entspricht hierin der auch von uns gefundenen beträchtlichen interindividuellen Variation dieser Parameter.

Zu einem ähnlichen, wenngleich von den Absolutwerten her gesehen anderen Resultat, sind Christensen et al. (20) gekommen, die junge mit alten Frauen verglichen haben (im Mittel 30 gegen 71 Jahre). Sie haben folgende Zahlen (alle in l) angegeben:

Junge Frauen: V_1 : 15,6 (4 - 24,1); V_2 : 10,2 (0,14 - 25,6);
 V_3 : 70 (49,8 - 100,5).

Alte Frauen: V_1 : 13,2 (1,8 - 24,3); V_2 : 21,6 (10,1 - 54,5);
 V_3 : 160,5 (83 - 360).

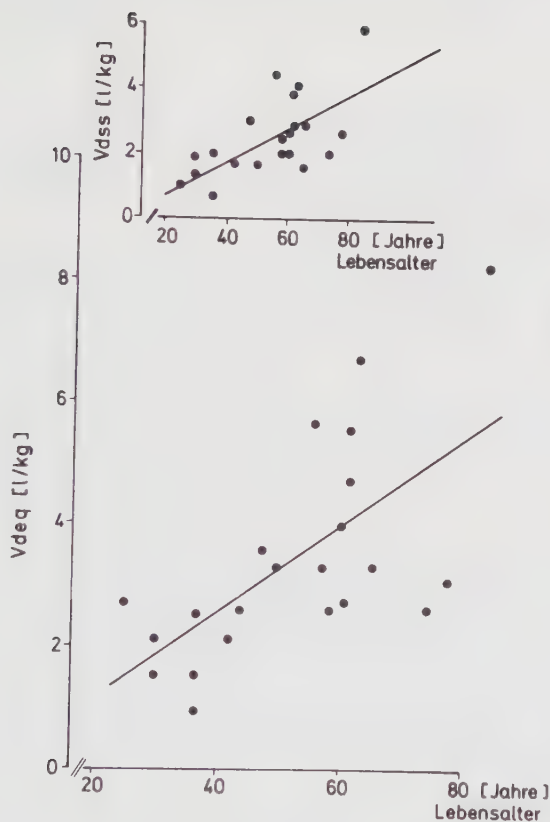


Abb. 39 Ältere Patienten haben in der Tendenz größere Thiopentalverteilungsvolumina als jüngere Patienten, wie trotz der gewaltigen interindividuellen Variabilität dieser Parameter aus dieser Abbildung (nach Jung et al., 56) deutlich wird.

Unter Verwendung des mittleren Körpergewichts der beiden Gruppen auf Liter pro Kilogramm umgerechnet, sehen die Volumina so aus (wobei wir nur $V_1 \hat{=} V_c$ und $V_3 \hat{=} V_{deq}$ betrachten; alle in l/kg):

V_1 : 0,26 (0,07 - 0,41); V_3 : 1,19 (0,84 - 1,79)

bei den 30jährigen Frauen und

V_1 : 0,21 (0,03 - 0,38); V_3 : 2,51 (1,30 - 5,63)

bei den alten Frauen.

Bezüglich des zentralen Volumens stimmen unsere Ergebnisse mit denen der jungen und alten Patientinnen von Christensen et al. vollständig und bezüglich der Spannweite auch weitgehend überein. Unsere mittleren terminalen Verteilungsvolumina sind nur wenig größer ($2,8 \pm 1,44$) als die beider Gruppen von Christensen et al.

Unsere Resultate erfahren eine weitere Stützung durch eine Mitteilung von Pandele et al. (83), der ein Verteilungsvolumen im steady state von $2,3 \pm 0,5$ l/kg gefunden hat (wir: $2,14 \pm 1,15$). Für den gleichen Parameter gibt Hudson (53) einen Zahlenwert von $2,5 \pm 1,0$ l/kg an, und Burch (15) kam zu einem Wert von $1,9 \pm 0,5$ l/kg.

Schließlich ist hier noch eine Mitteilung von Morgan et al. (75) mit folgenden Angaben zu erwähnen:

V_c : $0,34 \pm 0,23$ l/kg, V_{dss} : $2,38 \pm 0,98$ l/kg,

V_{deq} : $5,68 \pm 2,39$ l/kg, RV_{do} : $0,73 \pm 0,36$ l/min.

Während wir bezüglich V_c , V_{dss} und RV_{do} (wir: 0,9 l/min) gut mit diesen Zahlen übereinstimmen, ist V_{deq} von Morgan erheblich größer, sogar der größte Zahlenwert überhaupt unter den angeführten Zitaten. Dieses große apparente Verteilungsvolumen ist aus den von den Untersuchern mitgeteilten Befunden kaum zu erklären. Zum Beispiel lag das mittlere Körpergewicht der untersuchten Patienten bei knapp 60 kg, auch die Länge der Sammelperiode kann

hier nicht angeführt werden, da Jung et al. (56) wie Morgan (75) 96 Stunden lang abgenommen haben, ihr Vdeq aber bei 3,8 l liegt.

Ein Vc von 0,22 l/kg und ein Vdeq von 2,68 l/kg haben Andreassen et al. (4) gefunden.

Burch et al. (16) geben in einer zweiten Mitteilung ein Vc von $0,53 \pm 0,18$ l/kg und Vdss von $2,34 \pm 0,75$ l/kg an. Auch diese Angaben lassen sich gut mit unseren Ergebnissen vergleichen.

Doch sind auch wesentlich niedrigere Volumina bestimmt worden. Von Jung et al. (57) stammen für weibliche Patienten mit einem mittleren Alter von 34,5 Jahren diese Zahlen: Vdss: $1,40 \pm 0,46$ l/kg; Vdeq: $1,95 \pm 0,63$ l/kg.

Ghoneim et al. (42) geben für sechs junge Patienten (drei Männer, drei Frauen, 25 ± 9 Jahre) ein zentrales Volumen von $0,17 \pm 0,04$ und ein Vdeq von $1,88 \pm 0,38$ l/kg an.

An dieser Stelle ist eine Mitteilung von Homer et al. (52) gegen das bisher Gesagte zu stellen. Diese Untersucher fanden eine Abhängigkeit des initialen Thiopental-Verteilungsvolumens vom Alter, während Vdss altersunabhängig war. Soweit wir sehen können, ist dies die einzige Mitteilung, die ein zu den oben mitgeteilten Befunden konträres Resultat erbrachte, dem wir uns deshalb auch nicht anschließen wollen.

Faßt man dies alles zusammen, ergibt sich:

- 1) Unsere Ergebnisse lassen sich mit den Ergebnissen anderer, die ein annähernd gleichaltriges Kollektiv untersucht haben, gut zur Deckung bringen.
- 2) Die angeführten Daten stützen überwiegend die These der Altersabhängigkeit von Vdss und Vdeq; beide Volumina nehmen mit dem Alter zu.

3) Unser Kontrollkollektiv eignet sich zum Vergleich mit den Ergebnissen der kinetischen Untersuchung der niereninsuffizienten Patienten

Wie aus der bisherigen Diskussion ersichtlich, haben nur Morgan (75) und wir den Aspekt der Geschwindigkeit der Distribution, d. h. der Geschwindigkeit, mit der sich V_c an V_{deq} annähert, in Erwägung gezogen. Die Raten, $0,90 \pm 0,51$ l/min (eigene Ergebnisse) und $0,73 \pm 0,36$ l/min (Morgan), sind recht ähnlich und werden besonders beim Vergleich mit den Nierenkranken und mit den Ergebnissen der Untersuchungen der Kinetik von Fentanyl von Nutzen sein.

b) Niereninsuffiziente Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus mit Hyperkalzämie

Die in Tabelle 18 dargestellten Ergebnisse der Gruppe II stammen von Patienten, die im Mittel 39 Jahre alt (Spannweite 26 - 66 Jahre), überwiegend weiblichen Geschlechts (vier Frauen, zwei Männer) und im Mittel etwas schwerer als die Patienten der Gruppe I waren (Tabelle 5). Dabei bestand bei vier Patienten leichtes Untergewicht, bei einem leichtes Übergewicht. Wir beobachteten eine leichte Anämie und Dysproteinämie. Als Vergleich bietet sich einzig eine Untersuchung von Burch (15) an, der sieben Patienten von $58 \pm 9,6$ Jahren und 72 ± 17 kg Körpergewicht untersuchte und nur folgendes Verteilungsvolumen angab:

V_{dss} : $3,0 \pm 1,0$ (l/kg), wobei Burch's Vergleichskollektiv ein V_{dss} von $1,9 \pm 0,5$ (l/kg) aufwies. Hält man unsere Ergebnisse dagegen

- Nierenkranke: V_{dss} : 2,02 (l/kg) (1,00 - 3,22),
- Nierengesunde: V_{dss} : 2,38 (l/kg) (0,57 - 3,42),

so ergibt sich eine deutliche Diskrepanz.

Unsere niereninsuffizienten Patienten zeigten eher eine Tendenz zu niedrigeren Werten, doch überdecken sich die Spannweiten weitgehend. Nun sind auch bei Burch die Verteilungsräume beider Kollektive mehr oder weniger gleich, wenn man bei der Berechnung die unterschiedlichen Plasmaproteinbinderaten berücksichtigt, die in Burch's wie unseren Analysen bei Niereninsuffizienten erheblich niedriger liegen (die freie Fraktion ist nahezu verdoppelt).

Burch findet bei Nierengesunden ein V_{dssu} (l/kg) von $12,0 \pm 3,8$, bei Niereninsuffizienten von $11,5 \pm 4,8$ - bei unseren Nierengesunden beträgt V_{dssu} (l/kg) 14,3, bei den Nierenkranken 7,6. Wie man sieht, führt eine solche Berücksichtigung der unterschiedlichen Plasmaproteinbinderaten zu noch größeren Diskrepanzen mit den Ergebnissen von Burch. Wir müssen also feststellen, daß die Frage, ob die Verteilungsvolumina von Thiopental bei terminal niereninsuffizienten Patienten von Nierengesunden verschieden sind, nicht geklärt ist.

4.3.1.2 Fentanyl

In Tabelle 19 stellen wir die von uns ermittelten Parameter der Fentanyldistribution in Gruppe I und II den Ergebnissen anderer Untersucher gegenüber. Diese führen häufig das arithmetische Mittel auf, aus einigen Parametern geht nicht hervor, um welches statistische Maß es sich handelt. Unsere Werte stellen wieder Median und Spannweite dar.

a) Nierengesunde Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus

Die aus Tabelle 19 ersichtlichen Ergebnisse wurden an den gleichen sechs Patientinnen gewonnen, deren Thiopentalverteilungsvolumina wir eben bereits vorgestellt haben. Die Gruppe war also im Mittel 56,5 Jahre alt und wog im Mittel 54 kg.

gegenüberstellung der Verteilungsvolumina und RVdo von Fentanyl anhand der eigenen sowie anderer vergleichbarer Untersuchungen

Untersuchung	D i s t r i b u t i o n v o n F e n t a n y l									
	Gruppe I: Nierengesunde Patienten					Gruppe II: Niereninsuffiziente Patienten				
	Vc [l/kg]	Vdss [l/kg]	Vdeq [l/kg]	RVdo [l/min]		Vc [l/kg]	Vdss [l/kg]	Vdeq [l/kg]	RVdo [l/min]	
Z	R	Z	R	Z	R	Z	Z	Z	Z	R
bzw.	bzw.	bzw.	bzw.	bzw.	bzw.	bzw.	bzw.	bzw.	bzw.	bzw.
$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$
0,13	0,07	0,85	0,64	1,13	0,81	0,21	0,02	1,08	0,49	1,31
	$\pm 0,24$	$\pm 2,58$			$\pm 3,32$	$\pm 0,48$			$\pm 1,41$	
1,10	$\pm 0,85$	3,51	$\pm 1,81$	6	$\pm 1,0$					
1,11	$\pm 0,33$	6,21	$\pm 2,65$							
Duvaldestin (31)				5,29	$\pm 0,86$					
Fung										
2 μ g		1,83		2,09						
4 μ g		2,56		2,85						
Hengstmann (50)	0,07	$\pm 0,03$		1,22	$\pm 0,24$					
Koska (60)				3,2	$\pm 1,5$					
McClain (71)	0,23		2,59	3,04						
Schleimer (97)	0,10		1,30	1,55						

gende: Z $\hat{=}$ Median
R $\hat{=}$ Spannweite

$\bar{x}$ $\hat{=}$ arithmetischer Mittelwert
 S^2 $\hat{=}$ Standardabweichung

$\div$ = bis

Es zeigt sich, daß die Fentanylverteilungsvolumina im Mittel etwa halb so groß wie die des Thiopentals sind.

Zur Pharmakokinetik von Fentanyl existieren wieder zahlreiche Untersuchungen, die wir benützen wollen, die Verläßlichkeit der Daten unserer Kontrollgruppe zu prüfen. Anmerkung: Die verfügbaren Literaturdaten sind zu einem nicht geringen Teil unvollständig bzw. nur in der Form der Größen mathematischer Gleichungen (z. B. P , A , B , π , α , β) angegeben, so daß wir entweder keine unmittelbaren Vergleiche anstellen können, oder erst unter Verwendung unseres Rechnerprogramms vergleichbare Zahlen erhielten.

Hengstmann et al. (50) haben an fünf chirurgischen Patientinnen (im Mittel 46,3 Jahre alt, 63 kg schwer) folgende Volumina bestimmt (die Zahlen sind unter Verwendung des mittleren Körpergewichts auf l/kg umgerechnet):

$$V_c: 0,07 \pm 0,03; V_{deq}: 1,22 \pm 0,24.$$

Bezüglich der V_{deq} -Mittelwerte stimmen wir gut überein, doch sind unsere Standardabweichungen deutlich größer. Wir haben ein etwa doppelt so großes initiales Verteilungsvolumen ($V_c: 0,13$) gefunden.

Etwa vergleichbare Ergebnisse haben auch Schleimer et al. (97) an sieben weiblichen und sieben männlichen chirurgischen Patienten (Alter 28 - 69 Jahre) gewonnen (mit unserem Programm für 54 kg Körpergewicht berechnet):

$$V_c: 0,10; V_{dss}: 1,30; V_{deq}: 1,55 \text{ (alle in l/kg).}$$

Während bezüglich des zentralen Volumens fast volle Übereinstimmung besteht, liegen V_{dss} und V_{deq} deutlich über unseren Werten (0,85 resp. 1,13 l/kg); unsere Spannweite (2,58 resp. 3,32 l/kg) überdeckt deren Werte aber noch.

Volumina einer ähnlichen Größenordnung haben auch Fung et al. (36) angegeben, deren vierzehn Freiwillige (neun Männer, fünf Frauen, 23 - 24 Jahre alt, um 73 kg schwer) 2 resp. 4 μg Fentanyl/kg Körpergewicht erhielten:

	Vc [l/kg]	Vdss [l/kg]	Vdeq [l/kg]
2 $\mu\text{g/kg}$	0,12	1,83	2,09
4 $\mu\text{g/kg}$	0,27	2,56	2,85

Die im folgenden vorgestellten Mitteilungen geben wesentlich größere Verteilungsvolumina an. So haben z. B. Bentley et al. in zwei Mitteilungen (6, 7) Verteilungsvolumina (V_{deq}) um $6 \pm 1,0$ l/kg gemessen. Duvaldestin (31) bestimmte an dreizehn chirurgischen Patienten ein V_{deq} von $5,29 \pm 0,86$ l/kg. Mc Clain (71) et al. geben für acht Freiwillige folgende Volumina an (mit unserem Rechnerprogramm für 54 kg ermittelt):

Vc: 0,23; Vdss: 2,59; Vdeq: 3,04 (alle in l/kg).

An herzchirurgischen Patienten haben Koska et al. (60) ein V_{deq} von $3,2 \pm 1,5$ (l/kg) gemessen.

Und Bower et al. schließlich haben 1976 und 1982 (12, 13), überwiegend an Freiwilligen, folgende Volumina bestimmt (alle in l):

1976: Vc: $59,47 \pm 46,14$; Vdss: $189,4 \pm 97,6$

1982: Vc: $59,7 \pm 17,85$; Vdss: $335,4 \pm 143$

Umgerechnet auf einen 54 kg schweren Patienten ergibt sich (alle in l/kg):

1976: Vc: $1,10 \pm 0,85$; Vdss: $3,51 \pm 1,81$

1982: Vc: $1,11 \pm 0,33$; Vdss: $6,21 \pm 2,65$

An diesem Beispiel wird vielleicht am ehesten deutlich, wie variabel pharmakokinetische Untersuchungen ausfallen. Abschließend ist festzustellen, daß in der Literatur keine Einigkeit bezüglich der Verteilungsvolumina von Fentanyl bei Nierengesunden besteht. Wir liegen mit unseren Zahlen vergleichsweise tief, haben aber keine andere Möglichkeit, als die Zahlen unseres ersten Kollektivs zum Vergleich mit den niereninsuffizienten Patienten der Gruppe II heranzuziehen.

b) Fentanyl-Verteilungsvolumina niereninsuffizienter Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus mit Hyperkalzämie

Tabelle 19 zeigt, daß unsere sechs Patienten aus Gruppe II - zwei Frauen, vier Männer, im Mittel 39 Jahre alt und 59 kg schwer - bezüglich der absoluten Größen der Verteilungsvolumina von Fentanyl keine gravierenden Unterschiede zu unserer Kontrollgruppe I aufweisen. Wir stellen zur Verdeutlichung noch einmal die Parameter aus Gruppe I denen aus Gruppe II gegenüber:

Gruppe I	Vc [l/kg]	Vdss [l/kg]	Vdeq [l/kg]	RVdo [l/min]
Median	0,13	0,85	1,13	0,96
Spannweite	0,07-0,24	0,64-2,58	0,81-3,32	0,48-2,14
Gruppe II	Vc [l/kg]	Vdss [l/kg]	Vdeq [l/kg]	RVdo [l/min]
Median	0,21	1,08	1,25	1,31
Spannweite	0,02-0,48	0,49-1,41	0,99-1,56	0,39-2,49

Allerdings geht die Tendenz der Mediane der Gruppe II etwas zu höheren Werten, entsprechend den etwas niedrigeren Plasmakonzentrationen (Abb. 32). Es ist bemerkenswert, daß die Spannweiten dieser Gruppe viel niedriger liegen als die der nierengesunden Patienten.

Unseres Wissens gibt es nur eine Untersuchung, nämlich die von Corall et al. (24), die sich mit der Pharmakokinetik von Fentanyl bei terminal niereninsuffizienten Patienten beschäftigt. Diese Autoren geben jedoch keinerlei pharmakokinetische Parameter an; sie berichten nur von einem rascheren Absinken der Plasmakonzentrationen auf niedrigere Werte als bei Gesunden, ohne zu spezifizieren, ob es sich hier um größere Verteilungsvolumina oder um eine größere Clearance handelt. Es bleibt festzuhalten, daß auch wir, wie Corall (24), bei niereninsuffizienten Patienten etwas niedrigere Plasmakonzentrationen gefunden haben, repräsentiert durch tendenziell etwas größere Verteilungsvolumina der Gruppe II.

4.3.1.3 Zeitabhängigkeit der Distribution

a) Thiopental

Bisher haben wir uns mit gewissen "Momentaufnahmen" der zeitabhängigen variablen Verteilungsvolumina beschäftigt, eine Betrachtungsweise, die der überwiegenden Mehrzahl der Publikationen zu unserem Thema zugrunde liegt. Diese läßt jedoch den Zeitgang der pharmakodynamischen Wirkungen (klinisch übliche Dosierung vorausgesetzt) außer acht. Besonders deutlich wird dies, wenn wir Thiopental betrachten. Die Wirkung einer einmaligen Dosis von 4 mg/kg Körpergewicht hält nur wenige Minuten an, das Verteilungsvolumen V_{deq} wird aber erst nach 100 bis 500 und mehr Minuten (Patienten 1, B, D, Abb. 36 und 37) erreicht!

Betrachten wir die Verteilungsvolumina zwischen dem Zeitpunkt der Injektion (0) und 10 Minuten, so zeigt sich eine gewaltige Variabilität, vor allem bei den Patienten der Gruppe II (Abb. 35) und eine initial sehr rasche Zunahme des Verteilungsvolumens. Der in den Abb. 34 und 35 eingezeichnete Median macht aber deutlich, daß sich die Startpunkte der Thiopentalverteilungsvolumina (Gruppe I: 12,5 l; Gruppe II: 27 l) und die Anstiegssteilheit beider

Gruppen (ausgedrückt als RVdo) wesentlich voneinander unterscheiden:

RVdo Gruppe I : 0,9 l/min

RVdo Gruppe II: 1,45 l/min.

Initiale Verteilungsvolumina und unterschiedliche Anstiegssteilheit machen tatsächlich für die Thiopentalwirkung den entscheidenden Unterschied bei den Verteilungsvolumina beider Gruppen aus. Die späteren, geringen Unterschiede der Vdeq's zwischen beiden Gruppen sind angesichts der gewaltigen interindividuellen Variabilität völlig bedeutungslos! Wenn wir uns nun daran erinnern, daß die Plasmaproteinbinderate die Konzentration der undissoziierten Thiopentalsäure im Plasmawasser und damit die Thiopentalkonzentration im Gehirn (Ghoneim, 41) entscheidend beeinflusst, dürfte es sinnvoll sein, die unterschiedlichen initialen Verteilungsvolumina beider Gruppen mit diesem Parameter zu verbinden. Und zwar werden die Verteilungsvolumina der ungebundenen Thiopentalanteile im Plasmawasser (Vcu) durch Division der Volumina durch die sogenannte freie Fraktion (1-PPB/100) ermittelt.

-	PPB	83,4 %	(Mittelwert, Tabelle 9)
	Gruppe I		
	freie Fraktion	0,166	
-	PPB	73,4 %	(Mittelwert, Tabelle 9)
	Gruppe II		
	freie Fraktion	0,266	
Vc	Gruppe I	0,24 · 54	= 13,0 l (54-kg-Patient Tab. 12)
	Gruppe II	0,41 · 59	= 24,2 l (59-kg-Patient Tab. 10)
Vcu	Gruppe I	13,0 : 0,166	= 78,3 (1)
	Gruppe II	24,2 : 0,266	= 91,0 (1)

An dieser Stelle treffen wir uns inhaltlich mit den Ergebnissen von Burch et al. (15), der für die Verteilungsvolumina des ungebundenen Thiopentals im steady state von nierengesunden und terminal anephrischen Patienten nahezu identische Werte gefunden hatte:

Vdss: Nierengesunde: 1,9 (l/kg); Niereninsuffiziente: 3,0 (l/kg)
 Vdssu: Nierengesunde: 12,0 (l/kg); Niereninsuffiziente: 11,5 (l/kg)

Bezüglich Vdss und Vdeq stimmen wir allerdings mit Burch (15) nicht überein - bei uns bestand kein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich dieser Volumina. Wir können aber festhalten, daß kurz nach der Injektion die Verteilungsvolumina des Thiopentals im Plasmawasser sich zwischen beiden Gruppen nicht wesentlich unterscheiden, und dieser Unterschied erst später zwischen 100 und 200 Minuten evident wurde.

Dieses Ergebnis und das Resultat der Untersuchung von Burch (15) läßt sich allerdings nicht in Einklang bringen mit einer Untersuchung von Ghoneim et al. (41) an gesunden und nephrektomierten Ratten, die bei den urämischen Ratten zwischen einer und 30 Minuten stets signifikant höhere Gewebkonzentrationen von Thiopental fanden, wenn man nicht von einer bei urämiekranken Individuen höheren Gewebsbindung ausgeht.

b) Fentanyl

Die analgetische Wirkung einer Fentanylidosis von 10 µg/kg Körpergewicht reicht zur Analgesie bei chirurgischen Schmerzreizen aus, bei einigen Patienten ist Vdeq und analog Vdss aber erst viel später erreicht (Patient, 3, 5, A, Abb. 36 und 37).

Betrachten wir nun initiale Fentanyl-Verteilungsvolumina und deren anfängliche Anstiegssteilheit, so fällt bei der Betrachtung der Abb. 36 und 37 auf, daß sich rein optisch die Startpunkte und die Anstiegssteilheit der Mediane ebenso wie die terminalen Verteilungsvolumina nicht erheblich voneinander unterscheiden. Nimmt man aber Vc und RVdo aus den Tabellen 13 und 14 und rechnet auf die Gruppenmittelwerte der Körpergewichte um, ergibt sich:

Gruppe I : Vc: $0,13 \times 54 = 7,0$ (l); RVdo: 0,96 (l/min)

Gruppe II: Vc: $0,21 \times 58 = 12,4$ (l); RVdo: 1,31 (l/min)

Hier bestehen also doch gewisse Unterschiede, die aus den Abb. 35 und 36 nicht so deutlich werden, da in diesen die unterschiedlichen Gewichte der Patienten der beiden Gruppen nicht berücksichtigt sind. Nun konnten wir beim Fentanyl Unterschiede in der Plasmaproteinbindung zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 9) ebenso wie Bower (10) nicht finden. Es muß bei urämischen Patienten also eine etwas höhere Affinität der Gewebe des zentralen Verteilungsraumes zum Fentanyl vorliegen, die auch die etwas größere Anstiegssteilheit (RVdo) bedingt. Dies läßt sich auch an den insgesamt etwas größeren terminalen Verteilungsvolumina V_{dss} (1,08 zu 0,85 l/kg) und V_{deq} (1,25 zu 1,13 l/kg) ablesen.

4.3.2 BIOTRANSFORMATION, ELIMINATION

Beide Arzneimittel werden ganz überwiegend in der Leber biotransformiert (3, 9, 14, 18). Im Falle des Fentanyls ist über die Wirksamkeit seiner Metabolite unseres Wissens nichts bekannt. Thiopental wird nur zu einem unbedeutenden Teil zu Pentobarbital umgesetzt, und zwar erst lange nach dem Abklingen der Thiopentalwirkung. Clearance bedeutet also bei beiden Substanzen hepatische Clearance und gibt den Teil des die Leber durchströmenden Blutes respektive des Plasmavolumens an (Dimension z. B. Milliliter/Minute), der vollständig von diesen Arzneimitteln befreit wird.

4.3.2.1 Thiopentalclearance

Wir wollen zunächst wieder unsere Ergebnisse aus den Gruppen I und II voranstellen und sie mit den Daten aus der Literatur vergleichen (Tabelle 20).

Untersuchung	Clearance von Thiopental					
	Gruppe I: Nierengesunde Patienten				Gruppe II: Niereninsuffiziente Patienten	
	Cl [ml/min·kg]		Cl* [ml/min]		Bemerkungen	
	Z bzw. $\bar{x}$	R bzw. S ²	Z bzw. $\bar{x}$	R bzw. S ²		
Eigene Untersuchung (3)	3,42 1,96	1,15 ÷7,82 ±0,99	184,7 ÷422,3	62,1 ÷422,3		
Andreasen (4)			190 ÷280	140 ÷280		
Burch (15)	3,2	±0,6	220	150 ÷280		
Burch Christensen (20)	3,4	±0,6	146 175	68 ÷236 117 ÷244		
Ghoneim (42)	4,3	±1,0				
Homer (52)	3,2	±0,6				
Hudson (53)	3,4	±0,5				
Jung (56)	3,5	2,17 ÷4,83				
Jung (57)	3,5	±1,0				
Morgan (75)	2,8	±1,2	150	±63		
Pandele (83)	3,9					

Legende: $Cl =$ Clearance
 $Cl^* =$ Clearance
 plikation
 der Patient

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \text{Zr-X-S}_2 \end{array}$$

Median
Spannweite
arithmetischer Mittelwert
Standardabweichung

÷ = bis

a) Nierengesunde Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus

Wie Tabelle 20 deutlich zeigt, liegen wir mit unseren Ergebnissen zur Thiopentalclearance fast in der Mitte der von anderen Autoren angegebenen Zahlen.

Des weiteren zeigt sich, daß die Thiopentalclearance altersunabhängig (Jung, 56, Christensen, 20) und ebenso gewichtsunabhängig (Jung, 57) ist. Eine Abhängigkeit von der Art des verwendeten Inhalationsanästhetikums ist nicht zu erkennen.

	Eigene Ergebn.	Jung (56, 57)	Hudson (53)	Burch (15)	Ghoneim (42)	Morgan (75)	Burch (16)
Halothan [ml/min·kg]	3,42					2,8	
Enfluran [ml/min·kg]		3,5	3,4*	3,2	4,3		3,4

* Hudson et al. haben Enfluran und Halothan verwendet.

Wir können abschließend aber feststellen, daß unser Clearancemedian hervorragend mit den Ergebnissen anderer Untersucher übereinstimmt, während die von uns gefundene Streuung der Einzelwerte ($\pm 2,31$) deutlich über der anderer Untersucher liegt. Auf diesen Aspekt werden wir am Ende dieses Kapitels noch eingehen.

b) Thiopentalclearance bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz

Wie aus Tabelle 20 deutlich wird, liegen die Clearancewerte der Gruppe II mit einem Median von 4,41 ml/min·kg doch wesentlich über den Clearancewerten unserer Kontrollgruppe (Median: 3,42 ml/min·kg).

Auch Burch (15) ist zu diesem Ergebnis gekommen (Tabelle 20):

Nierengesunde Patienten:	CI (ml/min·kg)	3,2 ± 0,6
funkt. anephrische Patienten:		4,5 ± 1,1

Es ist also festzuhalten, daß die Thiopentalclearance terminal nierensuffizienter Patienten - mit oder ohne Hyperparathyreoidismus - um 30 - 40 % höher liegt als die der Nierengesunden.

Auch in Gruppe II ist die Streuung unserer Versuchsergebnisse deutlich höher als die von Burch.

4.3.2.1 Fentanylclearance

Wieder wollen wir zuerst in einem Überblick die von uns bestimmten Fentanyl-Clearancewerte aus Gruppe I und II den Angaben anderer Untersucher gegenüberstellen (Tabelle 21).

a) Fentanylclearance bei nierengesunden Patienten

Tabelle 21 zeigt, daß die Größenordnung der Fentanylclearance in der Literatur gänzlich umstritten ist. Die Angaben reichen von der Leberdurchblutungsgröße (ungefähr 1.500 ml/min) bis zu einem Zehntel davon. Unsere Ergebnisse sind im untersten Bereich angesiedelt.

Nicht nur die totale Inhomogenität der Mitteilungen bezüglich der Fentanylclearance, auch die Unschärfe vieler Mitteilungen und ihr häufig vorläufiger Charakter machen es schwierig oder gar unmöglich, die Gründe für diese Vielfalt aufzudecken. So muß es schon sehr verwundern, wenn Bower 1976 (12) eine Clearance von ca. 700 ml/min, 1982 (13) aber 1.500 ml/min angibt, wobei 1982 auch die Größe der Standardabweichung von 46 auf 16 % erheblich abgenommen hat, obwohl beide Untersuchungen ganz überwiegend an

TABELLE 21

Gegenüberstellung der Clearance von Fentanyl anhand der eigenen sowie anderer vergleichbarer Untersuchungen

Clearance von Fentanyl									
Gruppe I: Nierengesunde Patienten					Gruppe II: Niereninsuffiziente Patienten				
Untersuchung	Cl [ml/min·kg]		Cl* [ml/min]		Bemerkungen	Cl [ml/min·kg]		Cl* [ml/min]	
	Z	R	Z	R		Z	R	Z	R
	bzw. $\bar{x}$	bzw. $\bar{x}$	bzw. $\bar{x}$	bzw. $\bar{x}$		bzw. $\bar{x}$	bzw. $\bar{x}$	bzw. $\bar{x}$	bzw. $\bar{x}$
Eigene Untersuchung (6)	3,49	3,02	188,5	163,1	alte Patienten junge Patienten	5,1	2,97	300,9	175,2
Bentley (6)		÷6,48		÷349,9			÷6,37		÷375,8
Bentley (6)			275						
Bentley (7)			991						
Bower (12)			1116	± 94					
Bower (13)			694,7	±321,3	2 µg/kg Fentanyl 4 µg/kg Fentanyl				
Duvaldestin (31)			1531	±246,2					
Fung (36)	10,7	±1,3	140						
Hengstmann (50)			160		umgerechnet				
Koska (60)			428	311					
McClain (71)	11,2	±3,4		÷547					
Schleimer (97)	11,6	±2,6							
	4,2								

Legende: Cl ≡ Clearance

Cl* ≡ Clearance errechnet durch Multiplikation mit dem Körpergewicht der Patienten

Z ≡

Median

R ≡

Spannweite

x ≡

arithmetischer Mittelwert

S² ≡

Standardabweichung

÷ = bis

Freiwilligen durchgeführt worden sind (1976: 17 Freiwillige, drei Patienten postoperativ; 1982: sieben Freiwillige).

Nun sind hohe wie niedrige Clearancewerte an Freiwilligen wie chirurgischen Patienten gemessen worden. Bentley (6) hat z. B. an chirurgischen Patienten einen Wert von 275 ml/min, Fung (36) an Freiwilligen ca. 150 ml/min bestimmt. Den 880 ml/min von Mc Clain (71), an Freiwilligen bestimmt, steht ein fast identischer Wert von Koska (60), an herzchirurgischen Patienten gemessen, gegenüber.

Während Bentley's Daten (6) eine eindeutige Altersabhängigkeit der Clearance belegen (991 ml/min bei Patienten um 36 Jahre, 275 ml/min bei Patienten um 67 Jahre), liegen die herzchirurgischen Patienten von Koska (60), die zwischen 45 und 60 Jahre alt sind, bei 900 ml/min und sprechen ebenso gegen Bentley's Befunde wie die von Schleimer (97), dessen 14 Patienten zwischen 28 und 69 Jahre alt waren.

Abhängigkeit der Fentanylclearance von einer gleichzeitigen Halothanzufuhr, durch die z. B. die Clearance bei Hunden halbiert wurde (Borel, 9), scheint keine eindeutigen Auswirkungen zu haben. Wie hätte Koska (60) trotz Halothananwendung sonst einen Wert um 900 ml/min gefunden? Oder muß man annehmen, daß ohne Halothan die Clearance bei 1.500 ml/min gelegen wäre?

Wir müssen also konstatieren, daß es eine vollständige Diskrepanz der Meinungen zur Frage der Clearance von Fentanyl gibt. Die hier wirksamen Mechanismen sind nicht befriedigend geklärt. Unsere Ergebnisse zur Fentanylclearance nierengesunder chirurgischer Patienten stehen an der unteren Grenze, doch gibt es ausreichende Befunde, die sie stützen.

b) Fentanylclearance terminal niereninsuffizienter Patienten

Unsere diesbezüglichen Ergebnisse der Patienten aus Gruppe II können wir nur gegen die Ergebnisse der Gruppe I halten, da Angaben aus der Literatur fehlen (siehe Tabelle 21).

	Cl [ml/min·kg]	Cl* [ml/min]
<u>Gruppe I</u>		
Median	3,49	188,5
Spannweite	3,02 - 6,48	163,1 - 349,9
<u>Gruppe II</u>		
Median	5,10	300,9
Spannweite	2,97 - 6,37	175,2 - 375,8

Wie schon beim Thiopental zeigt sich, daß die Fentanylclearancewerte der terminal niereninsuffizienten Patienten im Mittel etwas höher sind als die des nierengesunden Kontrollkollektivs, doch sind die Bereiche fast identisch. Es bleibt wenigstens festzustellen, daß die Ergebnisse beim Fentanyl denen beim Thiopental ähnlich sind, wenn es auch auf den ersten Blick sehr erstaunlich ist, daß sich die Clearancewerte für beide Substanzen kaum unterscheiden. Hieraus kann aber nicht der Schluß gezogen werden, daß beide Substanzen gleich schnell eliminiert werden! Darauf werden wir im folgenden eingehen.

4.3.3 DISTRIBUTIONS- UND ELIMINATIONSHALBWERTSZEITEN

Die sogenannten Distributionshalbwertszeiten $T_{1/2\pi}$ und $T_{1/2\alpha}$ können als ein Maß dafür angesehen werden, mit welcher Geschwindigkeit die Plasmakonzentration durch Abgabe der Substanz an die Gewebe sinkt. Diese Zeiten hängen von der Fettlöslichkeit der Substanz, der Organperfusion, der Organkapazität usw. ab. Kurze Zeiten sind typisch für fettlösliche Arzneimittel wie Thiopental und Fentanyl. Die Eliminationshalbwertszeit ist nicht nur eine Variable der Clearance, sondern abhängig von Clearance und Verteilungsvolumen, wie aus der schon früher aufgeführten Gleichung hervorgeht:

$$T_{1/2\beta} = \ln 2 \cdot \frac{V_d}{Cl}$$

Die Erklärung ist einleuchtend: Die Clearance gibt das Volumen (Blut, Plasma) an, das bei der Leberpassage vollständig von einem Arzneimittel befreit wird. Das Verteilungsvolumen ist ein Proportionalitätsfaktor, der Arzneimittelkonzentration im Blut und Dosis miteinander in Beziehung setzt. Je größer das Verteilungsvolumen, desto niedriger ist bei einer bestimmten Dosis die Konzentration eines Pharmakons im Blut. Entsprechend weniger Arzneimittel, absolut gerechnet, wird bei der Leberpassage biotransformiert. Die Eliminationshalbwertszeit ist also die Resultierende aus zwei voneinander unabhängigen Prozessen, der Distribution und der Biotransformation/Elimination!

4.3.3.1 Thiopental: Distributions- und Eliminationshalbwertszeiten der nierengesunden und niereninsuffizienten Patienten mit Hyperparathyreoidismus

Tabelle 22 zeigt die Distributions- und Eliminationshalbwertszeiten von Thiopental in Gruppe I und II im Vergleich mit den Daten anderer Untersucher.

Untersuchung	Distributions- und Eliminationshalbwertszeiten von Thiopental									
	Gruppe I: Nierengesunde Patienten					Gruppe II: Niereninsuffiziente Patienten				
	T 1/2 π [min]		T 1/2 α [min]		Bemerkungen	T 1/2 π [min]		T 1/2 α [min]		Bemerkungen
	Z bzw. $\bar{x}$	R bzw. S ²	Z bzw. $\bar{x}$	R bzw. S ²		Z bzw. $\bar{x}$	R bzw. S ²	Z bzw. $\bar{x}$	R bzw. S ²	
Eigene Untersuchung (3)	3,1	1,8 ÷ 7,3	33,6	5,9 ÷ 47,5		4,3	1,8 ÷ 4,6	15,7	9,3 ÷ 88,0	
Andreasen (4)	5,8	2 ÷ 8,9	46	29 ÷ 59						
Burch (15)	6,8	1,9 ÷ 11,0	59	33 ÷ 116						
Burch (16)	7,8	0,6 ÷ 19,4	44	28 ÷ 68						
Christensen (20)	4,8	2 ÷ 11	49	19 ÷ 130	jüngere Patienten alte Patienten					
Ghoneim (42)	2,4	± 0,6	46,8	± 6,6						
Homer (52)			308,4	± 18						
Hudson (53)	8,5	± 6,1	62,7	± 30,4						
Jung (56)			750		57jährige aus Graphik					
Jung (57)			379,8		35jährige aus Graphik					
Morgan (75)			690	± 60						
Pandele (83)			592	± 97						

Legende: Z = Median
R = Spannweite
 $\bar{x}$ = arithmetischer Mittelwert
S² = Standardabweichung
÷ = bis

Aus dieser Übersicht läßt sich für alle Untersucher eine sehr große Variabilität dieser Parameter konstatieren; unsere Ergebnisse weichen nicht gravierend davon ab.

Von besonderem Gewicht erscheint die Betrachtung der Eliminationshalbwertszeiten ($T_{1/2\beta}$), die deswegen auch von vielen Untersuchern als einzige angegeben werden (Tabelle 22).

Die Angaben in der Literatur reichen von 308 bis 1.150 Minuten, als Extremwerte von 359 bis 3.148 Minuten! Wir können also eine akzeptable Übereinstimmung unserer Daten mit der Literatur feststellen. Der Vergleich mit den Halbwertszeiten der Patienten der Gruppe II zeigt, ob Thiopental bei diesen Patienten mit einer anderen Geschwindigkeit eliminiert wird. Diese Frage scheint nicht eindeutig zu beantworten zu sein: Während unsere Ergebnisse auf eine raschere Elimination des Thiopentals bei terminal anephrischen Patienten hindeuten (Tabelle 22), haben Burch et al. (15) keinen wesentlichen Unterschied gefunden (611 gegenüber 583 min). Hier muß man wohl akzeptieren, daß die Aussagekraft der Mediane sehr stark streuender Versuchsergebnisse begrenzt ist.

Wenn wir die Arzneimittelmenge im Organismus, relativ zur Dosis über die Zeit betrachten (Abb. 38), wird vielleicht deutlicher, wie gering die Unterschiede zwischen beiden Kollektiven in Wirklichkeit sind. Die Extreme beider Gruppen unterscheiden sich nur wenig, und auch die Mediane sind nicht so sehr verschieden. Zum Beispiel sind 50 % der Dosis in beiden Kollektiven nach ca. 210 Minuten ausgeschieden.

4.3.3.2 Fentanyl: Distributions- und Eliminationshalbwertszeiten nierengesunder und terminal niereninsuffizienter Patienten mit Hyperparathyreoidismus

In Tabelle 23 stellen wir in einer Übersicht die von uns ermittelten Distributions- und Eliminationshalbwertszeiten von Fentanyl in Gruppe I und II den Halbwertszeiten anderer Studien gegenüber.

Gegenüberstellung der Distributions- und Eliminationshalbwertszeiten von Fentanyl anhand der eigenen sowie anderer vergleichbarer Untersuchungen

Untersuchung	Distributions- und Eliminationshalbwertszeiten von Fentanyl											
	Gruppe I: Nierengesunde Patienten					Bemerkungen	Gruppe II: Niereninsuffiziente Patienten					
	T 1/2 _π [min]		T 1/2 _α [min]		T 1/2 _β [min]		T 1/2 _π [min]		T 1/2 _α [min]		T 1/2 _β [min]	
	Z bzw. x̄	R bzw. S²	Z bzw. x̄	R bzw. S²	Z bzw. x̄		R bzw. S²	Z bzw. x̄	R bzw. S²	Z bzw. x̄		R bzw. S²
Eigene Untersuchungen Bentley (6)	3,3	1,7 ÷3,8	14,1	1,8 ÷53,0	218,3 83,4 ÷761,7	56,5jährige Patienten 36jähr. P. 67jähr. P. 47jähr. P.	1,9	1,2 ÷2,6	5,5	5,0 ÷37,1	182,8 133,0 ÷293,7	39jähr. Patienten
Bentley (7)					265							
Bower (13)	1,83	±28			945							
Duvaldestin (31)					230							
Fung (36)					185,4 ±70,2							
	3,2		28		348 ±71							
					750	2 µg/kg Fentanyl						
Hengstmann (50)			25		853	4 µg/kg Fentanyl						
Koska (60)					141 ±60							
					198 ±66	45- bis 60- jähr. P.						
McClain (71)	0,43	±0,13	13,4	±1,6	219 ±10							
Schleimer (97)	1,63		21		346,5	28- bis 69- jähr. P.						

Legende: Z = Median
R = Spannweite
 $\bar{x}$ = arithmetischer Mittelwert
S² = Standardabweichung
÷ = bis

Die von uns gefundenen Distributionshalbwertszeiten für Fentanyl bei Nierengesunden entsprechen den Angaben aus der Literatur (Tabelle 23).

Diese Zeiten liegen zudem in der Größenordnung unserer Thiopentalhalbwertszeiten ($T_{1/2_{\pi}} : 3,1$; $T_{1/2_{\alpha}} : 33,6$ min). Ein deutlicher Unterschied ergibt sich auch nicht bei den Fentanylhalbwertszeiten der Gruppe II.

Sehr unterschiedlich sind dagegen die Mitteilungen über die Eliminationshalbwertszeit ($T_{1/2_{\beta}}$) von Fentanyl: Während die meisten Untersucher zu Werten zwischen 200 und 300 Minuten gekommen sind, wobei auch wir keine Ausnahme machen, existieren doch zwei Mitteilungen über Halbwertszeiten um 900 Minuten. Dabei fand Bentley (6) eine Altersabhängigkeit, während die Angaben von Fung (36) aus einer Untersuchung 24jähriger Freiwilliger stammen.

Wieder müssen wir konstatieren, daß eine einheitliche Linie nicht zu erkennen ist. Wir sehen aus unseren Befunden eine leichte Abhängigkeit der terminalen Eliminationshalbwertszeit von der Nierenfunktion. Wie beim Thiopental scheinen Dialysepatienten Fentanyl rascher zu eliminieren. Daß diese geringen Unterschiede jedoch unbedeutend im Vergleich zu gewaltigen interindividuellen Variationen sind, wird aus Abb. 38 deutlich, in der die Abhängigkeit der Arzneimittelmenge im Organismus von der Zeit, relativ zur Dosis berechnet, dargestellt ist.

4.4 ANALYSE DER UNTERSCHIEDLICHEN INTRAINDIVIDUELLEN UND DER HOHEN INTERINDIVIDUELLEN VARIABILITÄT DER BESTIMMTEN PARAMETER

Wenn wir nun Bilanz ziehen, so sind die Thiopentalverteilungsvolumina der Gruppe I größer als die der Gruppe II. Beim Fentanyl gilt das Umgekehrte. Die Clearance von Thiopental ist jedoch ebenso wie die von Fentanyl in Gruppe II größer als in Gruppe I. Aus den Eliminationshalbwertszeiten ging bei beiden Substanzen hervor, daß niereninsuffiziente Patienten Thiopental UND Fentanyl rascher umsetzen, was aber nicht mit der Elimination der Metabolite verwechselt werden darf! Bei der gesamten Diskussion unserer Ergebnisse war immer auffallend, daß unsere Spannweiten respektive Standardabweichungen erheblich über den von anderen angegebenen Größen liegen. Auf diesen Aspekt müssen wir noch eingehen.

Sehen wir zunächst einmal, ob die gleichzeitige Bestimmung der Kinetiken von Thiopental und Fentanyl zu homogeneren Ergebnissen geführt hat, am Beispiel von RVdo, Vdss und Clearance der Patienten der Gruppe I:

Patient	RVdo [l/min]		Vdss [l/kg]		Clearance [ml/min·kg]	
	Thio	Fenta	Thio	Fenta	Thio	Fenta
1	1,18	1,85	3,10	0,72	1,15	6,48
2	0,55	0,48	0,98	0,87	4,18	3,78
3	1,74	2,14	3,42	2,58	3,76	3,02
4	0,74	0,72	0,57	0,64	3,07	3,34
5	1,06	1,03	2,11	0,84	7,82	3,58
6	0,31	0,88	2,65	0,88	2,09	3,40
Mediane	0,90	0,96	2,38	0,85	3,42	3,49

Tatsächlich sind die Ergebnisse von drei der sechs Patienten sehr ähnlich (unterstrichen), während dies für die drei anderen nicht

gilt. Daraus kann der naheliegende Schluß gezogen werden, daß Faktoren im Individuum (HZV, Organperfusion, Gewicht, Alter, Temperatur der Op's, usw.) die Pharmakokinetik beeinflussen, jedoch nicht ausschließlich prägen. Es müssen also noch weitere Faktoren wirksam gewesen sein, die zu intraindividuell unvereinbaren Resultaten geführt haben, die aber im einzelnen noch kaum zu fassen sind. So ist es z. B. erstaunlich, daß sich die Verteilungsvolumina von Thiopental und Fentanyl bei manchen Patienten ähneln, obwohl beide Substanzen chemisch teilweise ganz andere Eigenschaften besitzen und bei anderen wieder nicht.

Es war in der Diskussion auch nicht zu klären, warum z. B. die Clearance von Fentanyl bei den verschiedenen Untersuchern so unterschiedliche Werte annimmt. Es ist zu vermuten, daß die Variabilität der Ergebnisse der verschiedenen Untersucher aber andere Ursachen hat als die interindividuelle Variation bei einem Untersucher. Während die erstere durch künftige Forschungsaktivitäten zu klären sein wird, müssen wir nach Aspekten suchen, die gerade unsere Ergebnisse so variabel machten. Hier kann es sich kaum um Variationen des Gewichts, des Alters, der Organperfusion usw. handeln, da diese Faktoren die Ergebnisse anderer Untersucher genauso betreffen. Auch Meßungenauigkeiten dürften sich kaum in diesem Maße auswirken.

Wir sehen aber einen Aspekt, der ausschließlich unsere Patienten betrifft: Menschen, die an einem Hyperparathyreoidismus leiden, stehen unter der Einwirkung erhöhter Parathormonspiegel. Charbon und Hulstaert (18) haben an Hunden nachgewiesen, daß dieses Hormon den Blutfluß der Arteria hepatica und renalis wesentlich (möglicherweise auf Kosten anderer Gefäßgebiete) steigert. Unsere Patienten standen vor der Operation für Monate oder Jahre unter der Einwirkung dieses Hormons, dessen Effekte auf die Organperfusion daher nicht abzuschätzen sind. Sicherlich kam es aber mit der Unterbindung der zu den Epithelkörperchenadenomen ziehenden Gefäße zu einem - individuell wohl sehr variabel einsetzenden - Abfall der Hormonkonzentration im Blut mit möglicherweise relevan-

ten Einflüssen auf die Perfusion der einzelnen Organe (Parathormon hat im Organismus eine Halbwertszeit von ca. 20 Minuten; 48). Hieraus ließe sich ohne weiteres nicht nur eine beträchtliche inter-, sondern auch intraindividuelle Variation der Clearanceraten herleiten. Und genauso gut könnte man auf Veränderungen des Distributionsverhaltens während Narkose und Operation schließen. Wenn wir auch keine schlüssigen Beweise für diese These vorlegen können, scheint sie uns doch von einer nicht geringen Wahrscheinlichkeit zu sein.

4.5 KLINISCHE FOLGERUNGEN

Es ist bekannt (30), daß terminal niereninsuffiziente Patienten weniger Thiopental zur Narkoseeinleitung als Nierengesunde benötigen. Unsere Studie ergab, daß die initialen Thiopental-Verteilungsvolumina beider Gruppen sich nicht unterscheiden, wenn sie auf die Plasmawasserkonzentration bezogen werden. Da die Plasmakonzentration der anephrischen Patienten initial aber niedriger liegt als im Vergleichskollektiv (Abb. 33), erscheint es gerechtfertigt, dies als höhere Gewebsbindung zu interpretieren. Wir stimmen also mit Dundee (30) in diesem Aspekt überein. Die höhere RVdo der Gruppe II, entsprechend einem anfangs steileren Abfall der Plasmakonzentration, deutet auf eine raschere Redistribution hin, doch ist hierbei die entgegengesetzt wirkende, geringere Transportkapazität des Blutes für Thiopental und der etwas höhere Thiopentalgehalt der Gewebe zu berücksichtigen. Wir können also aus unseren Ergebnissen nicht ablesen, ob die niereninsuffizienten Patienten nach Thiopental rascher wieder aufwachen als Gesunde, oder ob das Gegenteil zutrifft, wofür die klinische Erfahrung spricht. Die immense interindividuelle Variabilität verbietet es im übrigen, aus den Ergebnissen pharmakokinetischer Untersuchungen direkte Rückschlüsse für einen individuellen Patienten zu ziehen. Dies gilt besonders für V_{deq} , $T_{1/2\beta}$ und die Clearance, deren Größe nur für die Dauer des postoperativen Nachschlafes von Bedeutung ist.

Zur klinischen Wirksamkeit von Fentanyl bei niereninsuffizienten Patienten sind uns keine Mitteilungen bekannt. Bei dieser Substanz wird das Wirkungsmaximum nach ca. vier Minuten erreicht (99). Zu diesem Zeitpunkt variieren die momentanen Verteilungsvolumina der einzelnen Patienten in beiden Gruppen gewaltig (Abb. 34, 35, 36, 37). Zudem dürfte es bei beatmeten Patienten in Anbetracht der großen therapeutischen Breite von Fentanyl irrelevant sein, wie hoch die Plasmakonzentration respektive das Verteilungsvolumen zu diesem Zeitpunkt ist. Im Lichte der Gefahr der postoperativen Atemdepression sind bei dieser Substanz Unterschiede bezüglich Clearance, V_{deq} und $T_{1/2\beta}$ wesentlicher (Tabelle 13, 14, 15). Be-

trachten wir $T_{1/2\beta}$ von Fentanyl (Tabelle 15), die Resultierende aus Clearance und V_{deq} , so ist zwar in der Gruppe II dieser Parameter kleiner, doch spielt dieser Unterschied angesichts der gewaltigen interindividuellen Variation dieses Parameters für die Klinik kaum eine Rolle. Geringe Unterschiede zwischen unseren Gruppen bedeuten für die Praxis aber nicht, daß es keinen Unterschied der Wirkdauer von Fentanyl gibt. Denn es ist nicht auszuschließen, daß Niereninsuffiziente auf dieses Opioid empfindlicher reagieren. So jedenfalls möchten wir die bei den Patienten der Gruppe II öfter erforderliche Naloxongabe (Tabelle 16 und 17) interpretieren.

5.0 ZUSAMMENFASSUNG

Es ist noch wenig bekannt, daß die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die zur Elimination erst in der Leber biotransformiert werden müssen, durch den Ausfall der Funktion der Nieren wesentlich beeinflußt werden kann. Im Falle der in der Anästhesie als Standardsubstanzen geltenden Pharmaka Thiopental und Fentanyl gibt es kaum Informationen, ob und wie ihr Schicksal im Organismus von der Nierenfunktion abhängt.

Wir haben zur Bearbeitung dieser Frage Patienten mit primärem und sekundärem Hyperparathyreoidismus mit Hyperkalzämie untersucht, die sich bei gleichem Grundleiden nur dadurch voneinander unterschieden, daß die ersteren (Gruppe I) eine intakte Nierenfunktion aufwiesen, die anderen aber funktionell anephisch, d. h. Dauerdialyse-Patienten (Gruppe II) waren. Die einheitlich mit Dolantin, Atosil und Atropin prämedizierten Patienten (in Gruppe I sechs Frauen, im Mittel 57 Jahre alt und 54 kg schwer; in Gruppe II vier Frauen und zwei Männer, im Mittel 39 Jahre alt und 59 kg schwer) erhielten zur Narkoseeinleitung 4 mg/kg Körpergewicht Thiopental, und fünf Minuten später 10 µg/kg Körpergewicht Fentanyl. Die Narkose wurde mit N_2O/O_2 (2,4 : 1,6) und Halothan in variabler Konzentration aufrechterhalten. Das Sammeln der Blutproben begann drei Minuten nach der Injektion von Thiopental und wurde während der ersten halben Stunde in 5minütlichem und danach in allmählich größer werdendem Abstand über einen Gesamtzeitraum von sieben Stunden durchgeführt.

Die Arzneimittelkonzentrationen wurden mittels Gaschromatographie (Thiopental) und Radioimmunoassay (Fentanyl) bestimmt. Die resultierenden Konzentrations-Zeitprofile erlaubten mittels nichtlinearer exponentieller Regression mathematische Größen zu gewinnen, aus denen Verteilungsvolumina, Clearance und Halbwertszeiten errechnet wurden.

Unsere Studie ergab, daß niereninsuffiziente Patienten über die gesamte Beobachtungsperiode niedrigere Thiopental- und Fentanyl-Konzentrationen aufwiesen. Die individuellen Konzentrations-Zeit-Profile zeigen dabei einen höchst unterschiedlichen Verlauf; bei beiden Medikamenten kam es bei mehreren Patienten zu sekundären Wiederanstiegen der Plasma-Konzentration. Die große Variabilität der Arzneimittelkonzentrationen über die Zeit schlägt sich in einer großen Variabilität der Verteilungsvolumina, Clearanceraten und Halbwertszeiten nieder, deren Mediane und Spannweiten im folgenden angeführt sind.

Thiopental

	Vc [l/kg]	RVdo [l/min]	Vdss [l/kg]	Vdeq [l/kg]	Cl [ml/min·kg]	T 1/2 _β [min]
<u>Gruppe I</u>						
Median	0,24	0,90	2,38	3,22	3,42	551,7
Spannweite	0,06 - 0,55	0,31 - 1,74	0,57 - 3,42	0,80 - 4,44	1,15 7,82	179,6 - 2292,2
<u>Gruppe II</u>						
Median	0,41	1,45	2,02	2,54	4,41	279,6
Spannweite	0,06 - 0,94	0,67 - 2,66	1,00 - 3,22	1,35 - 4,43	3,11 - 7,46	206,3 - 949,5

Beim Thiopental sind initiales Verteilungsvolumen und RVdo, die Rate, mit der sich das Verteilungsvolumen initial vergrößert, in der Gruppe II deutlich größer, während Vdss und Vdeq in Gruppe II etwas niedriger sind. Unter Einrechnung der bei den niereninsuffizienten Patienten doppelt so hohen freien Fraktionen, besteht jedoch für Vc und RVdo zwischen beiden Gruppen fast kein Unterschied. Die niereninsuffizienten Patienten biotransformieren Thiopental rascher, abzulesen an der höheren Clearance und der kürzeren Eliminationshalbwertszeit.

Fentanyl

	Vc [l/kg]	RVdo [l/min]	Vdss [l/kg]	Vdeq [l/kg]	Cl [ml/min·kg]	T 1/2 _β [min]
<u>Gruppe I</u>						
Median	0,13	0,96	0,85	1,13	3,49	218,3
Spannweite	0,07 - 0,24	0,48 - 2,14	0,64 - 2,58	0,81 - 3,32	3,02 - 6,48	83,4 - 761,7
<u>Gruppe II</u>						
Median	0,21	1,31	1,08	1,25	5,10	182,8
Spannweite	0,02 - 0,48	0,39 - 2,49	0,49 - 1,41	0,99 - 1,56	2,97 - 6,37	133,0 - 293,7

Beim Fentanyl sind alle Distributionsvolumina und RVdo in Gruppe II größer. Durch die hier ebenfalls größere Clearance resultiert aber eine insgesamt etwas kürzere Eliminationshalbwertszeit. Die Plasmaproteinbinderate von Fentanyl unterscheidet sich bei Niereninsuffizienten nicht von der bei Nierengesunden.

Die simultane Konzentrationsbestimmung zweier Arzneimittel hat nur bei einigen Patienten zu einer beachtlichen Kongruenz der pharmakokinetischen Größen geführt.

Unsere Ergebnisse decken sich mit manchen Angaben anderer Untersucher, doch in der Literatur besteht eine solche Vielfalt von Meinungen, speziell bezüglich der Kinetik von Fentanyl, daß von einer generellen Übereinstimmung nicht gesprochen werden kann.

Die in unseren Daten auffällige Variabilität der Ergebnisse läßt sich unter anderem auf die beträchtliche Beeinflussung der hormonellen Situation unserer Patienten durch die Operation zurückführen.

6.0 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Adams A. P., Pybus D. A.: Delayed respiratory depression after use of fentanyl during anaesthesia. *Br Med J* 1: 278, 1978
- 2 Andreasen F.: Protein binding of drugs in plasma from patients with acute renal failure. *Acta pharmacol et toxicol* 32: 417 - 429, 1973
- 3 Andreasen F., Christensen J. H., Jansen J. A.: The individual variation in sensitivity and in pharmacokinetics of thiopentone in a group of young women. *Br J Clin Pharm* 8/4, 399 p, 1979
- 4 Andreasen F., Christensen J. H., Jansen J. A.: The influence of age and sex on the pharmacokinetics of thiopentone. *Proceedings* 73/1, 175 p, 1981
- 5 Balant L., Zahnd G., Gorgia A., Schwarz R. und Fabre J.: Pharmacokinetics of glipizide in man: influence of renal insufficiency. *Diabetologia* 109 (Suppl.): 331 - 338, 1973
- 6 Bentley J. B., Borel J. D., Nenad R. E.: Influence of age on the pharmacokinetics of fentanyl. *Anesthesia and Analgesia* 61: 2, 1982
- 7 Bentley J. B., Borel J. D., Gillespie T. J., Vaughan R. W., Gandolfi A. J.: Fentanyl pharmacokinetics in obese and non-obese patients. *Anesthesiology* 55: 3, 1981
- 8 Benzer H., Frey R., Hügin W., Mayrhofer O.: *Anaesthesiologie, Intensivmedizin und Reanimatologie*, Springer Verlag, 5. Auflage
- 9 Borel J. D., Bentley J. B., Nenad R. E., Gillespie T. J.: The influence of halothane on fentanyl pharmacokinetics. *Anesthesiology* 57: 3, 1982
- 10 Bower S.: Plasma protein binding of fentanyl. The effect of hyperlipoproteinaemia and chronic renal failure. *J Pharm Pharmacol* 34: 102 - 106, 1982

- 11 Bower S.: Plasma protein binding of fentanyl. *J Pharm Pharmacol* 33: 507 - 514, 1981
- 12 Bower S., Holland D. E., Hull C. J.: The pharmacokinetics of fentanyl in man. *Br J Anaesth* 48: 1121, 1976
- 13 Bower S., Hull C. J.: Comparative pharmacokinetics of fentanyl and alfentanyl. *Br J Anaesth* 54: 871 - 877, 1982
- 14 Brodie B. B., Mark L. C., Papper E. M., Lief P. A., Bernstein E., and Rovenstine E. A.: The fate of thiopental in man and a method for its estimation in biological material. *J Pharmacol Exp Ther* 98: 85, 1950
- 15 Burch P. G., Stanski D. R.: Pharmacokinetics of thiopental in renal failure. *Anesthesiology* 55: 3, 1981
- 16 Burch P. G., Stanski D. R.: The role of metabolism and protein binding in thiopental anesthesia. *Anesthesiology* 58: 146 - 152, 1983
- 17 Cascorbi H. F., Gravenstein J. S.: Silent death. *Anesthesiology* 40: 319, 1974
- 18 Charbon G. A., Hulstaert P. F.: Augmentation of arterial hepatic and renal flow by extracted and synthetic parathyroid hormone. *Endo* 95: 2, 1974
- 19 Christensen J. H., Andreassen F., Jansen J. A.: Pharmacokinetics of thiopentone in a group of young women and a group of young men. *Br J Anaesth* 52: 913, 1980
- 20 Christensen J. H., Andreassen F., Jansen J. A.: Thiopentone sensitivity in young and elderly women. *Br J Anaesth* 55: 33, 1983
- 21 Christensen J. H., Andreassen F., Jensen E. B.: The binding of thiopental to serum proteins determined by ultrafiltration and equilibrium dialysis. *Acta pharmacol et toxicol* 47: 24 - 32, 1980

- 22 Cloyd J. C., Wright B. D., Perrier D.: Pharmacokinetic properties of thiopental in two patients treated for uncontrollable seizures. *Epilepsia* 20: 313 - 318, 1979
- 23 Cohen B. D., Galloway J. A., McMahon R. E., Culp J. W., Root M. A., and Henriques K. J.: Carbohydrate metabolism in uremia: blood glucose response to sulfonylurea. *Am J Med Sci* 254: 608 - 618, 1967
- 24 Corall M., Moore A. R., Strunin L.: Plasma concentration of fentanyl in normal surgical patients and those with severe renal and hepatic disease. *Br J Anaesth* 52: 101 P, 1980
- 25 Dayton P. G., Perel J. M., Landrau M. A., et al: The relationship between binding of thiopental to plasma and its distribution into adipose tissue in man as measured by a spectrophotofluorometric method. *Biochem Pharmacol* 16: 2321 - 2326, 1967
- 26 De Castro J., Mundeleer P.: Die Neuroleptanalgesie. *Anaesthesist* 1: 10 - 17, 1962
- 27 Dettli L.: Drug dosage in patients with renal disease. *Clin Pharmacol Ther* 16: 274 - 280, 1974
- 28 Doherty J. E., Bissell J. K., Kane J. J., de Soyza N., Murphy M. L., Flanigan W. J. and Dalrymple G. V.: Tritiated digoxin: Studies in renal disease in human subjects. *International J Clin Pharmacol Biopharm* 12: 89 - 95, 1975
- 29 Duchin K. L., Schrier R. W.: Interrelationship between renal haemodynamics, drug kinetics and drug action. *Clin Pharmacokin* 3: 58 - 71, 1978
- 30 Dundee J. W. and Richards R. K.: Effect of azotemia upon the action of intravenous barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 15: 333 - 346, 1954
- 30 Duvaldestin P., Haberer J. P., Couderc E., Schoeffler P.: Fentanyl pharmacokinetics in surgical patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 57: 3, 1982
- 32 Fabre J. and Balant L.: Renal failure, drug pharmacokinetics and drug action. *Clin Pharmacokin* 1: 99 - 120, 1976

- 33 Feuerstein U.: Die intravenöse Narkose, aus *Anaesthesiologie, Intensivmedizin und Reanimatologie*. S. 404 - 405, Springer Verlag, 5. Auflage
- 34 Fishman R. A.: Permeability changes in experimental uremic encephalopathy. *Arch Int Med* 126: 835 - 837, 1970
- 35 Freeman R. B., Sheft M. F., Maher J. F. and Schreiner G. E.: The blood-cerebrospinal fluid barrier in uremia. *Annals Int Med* 56: 233 - 240, 1962 b
- 36 Fung D. L., Eisele J. H.: Fentanyl pharmacokinetics in awake volunteers. *J Clin Pharmacol* 27: 652, 1980
- 37 Gibaldi M.: Drug distribution in renal failure. *Am J Med* 62: 471 - 474, 1977
- 38 Gibaldi M., Perrier D.: Drug distribution and renal failure. *J Clin Pharmacol* 12: 201 - 204, 1972 a
- 39 Gibaldi M., Perrier D.: *Pharmacokinetics*. New York, Marcel Dekker, Inc., 1975
- 40 Ghoneim M. M., Korttila K.: Pharmacokinetics of intravenous anaesthetics: Implications for clinical use. *Clin Pharmacokinet* 2: 344 - 372, 1977
- 41 Ghoneim M. M., Pandya H. B., Kelley S. E., Fischer L. J., Corry R. J.: Binding of Thiopental to plasma proteins: Effects on distribution in the brain and heart. *Anesthesiology* 45: 6, 1976
- 42 Ghoneim M. M., Van Hamme M. J.: Pharmacokinetic of thio-pentone: Effects of enflurane and nitrous oxide anaesthesia and surgery. *Br J Anaesth* 50: 1237 - 1242, 1978
- 43 Greene N. M., Hug C. C.: *Pharmacokinetics*, aus: *Narcotic Analgesics in Anesthesiology*, Chapter 1: 1 - 36, Editors: Kitahata L. M., Collins J. G., Williams and Wilkins, Baltimore/ London, 1982
- 44 Gugler R., Shoeman D. W., Huffman D. H., Cohlma J. B. and Azarnoff D. L.: Pharmacokinetics of drugs in patients with the nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 55: 1182 - 1189, 1975 b

- 45 Hachmann H.: Fehlersuche beim Radioimmunoassay. Behringwerke AG, Medizinische Information und Vertrieb, Frankfurt am Main
- 46 Hargrave S. A.: Estimation of binding of ^3H -fentanyl to plasma protein. *Br J Anaesth* 51: 569 - 570, 1979
- 47 Harrison's Principles of Internal Medicine 9th edition. Editors: Isselbacher K. J., Adams R. D., Braunwald E., Petersdorf R. G., Wilson J. D., McGraw-Hill Book Company, New York, 1980
- 48 Haynes R. C. Jr., Murad F.: Agents affecting calcification: calcium, parathyroid hormone, calcitonin, vitamin D and other compounds, aus: The pharmacological basis of therapeutics. Editors: Goodman L. S. and Gilman A., Macmillan, 1980
- 49 Henderson G. L., Frincke J., Leung C. Y., Torten M., Benjamini E.: Antibodies to fentanyl. *J Pharmacol Exp Ther* 192: 489 - 496, 1975
- 50 Hengstmann J. H., Stoeckel H., Schüttler J.: Infusion model for fentanyl based on pharmacokinetic analysis. *Br J Anaesth* 52: 1021 - 1025, 1980
- 51 Hess R., Herz A., Friedel K.: Pharmacokinetics of fentanyl in rabbit in view of the importance for limiting the effect. *J Pharmacol Exp Ther* 179: 474 - 484, 1975
- 52 Homer T.D., Stanski D. R.: The effect of age on thiopental disposition. *Anesthesiology* 59: 3, 1983
- 53 Hudson J. R., Stanski D. R., Burch P. G.: Pharmacokinetics of methohexital and thiopental in surgical patients. *Anesthesiology* 59: 215 - 219, 1983
- 54 Hug C. C.: Pharmacokinetics of drug administered intravenously. *Anaesth Analg* 57: 704 - 723. 1978
- 55 Hug C. C., Murphy M. R.: Tissue redistribution of fentanyl and termination of its effects in rats. *Anesthesiology* 55: 369 - 375, 1981

- 56 Jung D., Mayersohn M., Perrier D., Calkins J., Saunders R.: Thiopental disposition as a function of age in female patients undergoing surgery. *Anesthesiology* 56: 263 - 268, 1982
- 57 Jung D., Mayersohn M., Perrier D., Calkins J., Saunders R.: Thiopental disposition in lean and obese patients undergoing surgery. *Anesthesiology* 56: 269 - 274, 1982
- 58 Kalser S. C., Kelvington E. J., Randolph M. M. and Santomenna D. M.: Drug metabolism in hypothermia. 1. Biliary excretion of C¹⁴ atropine metabolites in the intact and nephrectomized rat. *J Pharmacol Exp Ther* 147: 252 - 259, 1965
- 59 Klotz U.: Pathophysiological and disease-induced changes in drug distribution volume: Pharmacokinetic implications. *Clin Pharmacokin* 1: 204 - 218, 1976
- 60 Koska A. J., Romagnoli A., Kramer W. G.: Effect of cardiopulmonary bypass on fentanyl distribution and elimination. *Clin Pharmacol Ther* 29: 100 - 105, 1981
- 61 Kremmer E.: Auswirkungen von Variation des Hämatokrits, der Wasserstoffionen- und Proteinkonzentration auf die Distribution von Fentanyl im menschlichen Blut. Eine in-vitro-Untersuchung. Dissertation an der LMU München, 1984
- 62 Lehmann K. A.: Persönliche Mitteilung
- 63 Lehmann K. A., Daub D.: Versuch einer Dosierungsoptimierung von Fentanyl in der Neuroleptanalgesie. *Prakt Anästh* 14: 293 - 302, 1979
- 64 Lehmann K. A., Freier J., Daub D.: Fentanyl-Pharmakokinetik und postoperative Atemdepression. *Anaesthesist* 31: 111 - 118, 1982
- 65 Lehmann K. A., Mösel G., Daub D.: Biotransformation von Fentanyl. I. In-vitro Abbau durch Gewebe der Maus. *Anaesthesist* 30: 461, 1981
- 66 Letteri J. M., Mellk H., Louis S., et al.: Diphenylhydantoin metabolism in uremia. *N Engl J Med* 285: 648, 1971

- 67 Lissner J., Hug O.: Radiologie I. Enke Verlag, 222 - 223, Stuttgart, 1980
- 68 Mark L. C., Brand L., Kamvyssi S., Britton R. C., Perel J. M., Landrau M. A. and Dayton P. G.: Thiopental metabolism by human liver in vivo and in vitro. *Nature* 206: 1117, 1965
- 69 Marschner I., Spelsberg F., Scriba P. C., Wood W. G.: Diagnostik und Therapie des Hyperparathyreoidismus, Teil 1. *Der Arzt im Krankenhaus* 10, 1981
- 70 Mather L. E.: The importance of metabolism of narcotic-like analgesics. *Anaesth Intens care* 10: 144, 1982
- 71 McClain D. A., Hug C. C.: Intravenous fentanyl kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 28: 106 - 114, 1980
- 72 McQuay H. J., Moore R. A., Paterson G. M. C., Adams A. P.: Plasma fentanyl concentrations and clinical observations during and after operation. *Br J Anaesth* 51: 543, 1979
- 73 Meuldermanns W. E. G., Hurkmans R. M. A., Heykants J.: Plasma protein binding and distribution of fentanyl, sufentanil, alfentanil and lofentanil in blood. *Arch Int Pharmacodyn* 257: 4 - 19, 1982
- 74 Michiels M., Hendriks R., Heykants J.: A sensitive radioimmunoassay for fentanyl. Plasma levels in dog and man. *Europ J Clin Pharmacol* 12: 153 - 158, 1977
- 75 Morgan D. J., Blackmann G. L., Paull J. D., et al.: Pharmacokinetics and plasma binding of thiopental I: Studies in surgical patients. *Anesthesiology* 54: 468 - 473, 1981
- 76 Morgan D. J., Blackmann G. L., Paull J. D., et al.: Pharmacokinetics and plasma binding of thiopental II: Studies at cesarean section. *Anesthesiology*, 54: 474 - 480, 1981
- 77 Murphy M. R., Olson W. A., Hug C. C.: Pharmacokinetics of ^3H -fentanyl in the dog anesthetized with enflurane. *Anesthesiology* 50: 13 - 19, 1979

- 78 Niazi S.: Volume of distribution as a function of time. *J Pharm Sci* 65: 452 - 454, 1976
- 79 N. N.: Arbeitsanleitung Fentanyl. Institut National des Radioelements, Fleurus, Belgien
- 80 N. N.: Berthold Fa.: Bedienungsanleitung betaszint 5000/300. Wildbad
- 81 N.N.: Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen. J. R. Geigy AG, Basel, Schweiz, 6. Auflage: 516 - 517, 546, 1960
- 82 Odar-Cederlöf I. and Borga O.: Kinetics of diphenyl-hydantoin in uraemic patients: Consequences of decreased plasma protein binding. *Europ J Clin Pharmacol* 7: 31 - 37, 1974
- 83 Pande G., Chaux F., Salvadori C., Farinotti M., Duvaldestin P.: Thiopental pharmacokinetics in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 59: 123 - 126, 1983
- 84 Price H. L.: A dynamic concept of the distribution of thiopental in the human body. *Anesthesiology* 21: 40, 1960
- 85 Rance M. J., Shillingford J. S.: The role of the gut in the metabolism of strong analgesics. *Biochem Pharmacol* 25: 735 - 741, 1976
- 86 Raskin N. H. and Fishman R. A.: Neurologic disorders in renal failure. *N Engl J Med* 294: 143 - 148, 1976
- 87 Reidenberg M. M.: Renal Function and Drug Action, pp. 5 - 17, Saunders, Philadelphia, 1971
- 88 Reidenberg M. M.: The binding of drugs to plasma proteins from patients with poor renal function. *Clin Pharmacokinet* 1: 121 - 125, 1976
- 89 Reidenberg M. M.: The binding of drugs to plasma proteins and the interpretation of measurements of plasma concentrations of drugs in patients with poor renal function. *Am J Med* 62: 466 - 470, 1977

- 90 Reuning R. H., Sams R. A. and Notari R. E.: Role of pharmacokinetics in drug dosage adjustment. I. Pharmacologic effect kinetics and apparent volume of distribution of digoxin. *J Clin Pharmacol* 13: 127 - 141, 1973
- 91 Riegelman S., Loo J.: Shortcomings in pharmacokinetic analysis by conceiving the body to exhibit properties of a single compartment. *J Pharm Sci* 57: 117
- 92 Rietbrock I.: Verteilung und Elimination von Narkotika bei Patienten mit Lebererkrankungen unter Narkose und Operationsstress sowie unter Intensivtherapie. *Anaesth* 29: 397 - 406, 1980
- 93 Rietbrock I., Alken G., Lassmann A. (in preparation). Plasma fentanyl concentrations and liver extraction ratios in intensive-care patients.
- 94 Rietbrock I., Lazarus G.: Current knowledge of pharmacokinetics and biotransformation of intravenous anesthetics and clinical implications. *Acta Anaesthesiol Belg* 3: 171 - 184, 1980
- 95 Rodbard D., Rayford P. L., Cooper J. A., Ross G. T.: Statistical quality control of radioimmunoassay. *J Clin Endocr* 28: 1412 - 1418, 1968
- 96 Sachs L.: Statistische Auswertungsmethoden. 3. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
- 97 Schleimer R., Benjamini E., Eisele J., Henderson G.: Pharmacokinetics of fentanyl as determined by radioimmunoassay. *Clin Pharmacol Ther* 23, 188 - 194, 1978
- 98 Scholtan W.: Bestimmungsmethoden und Gesetzmäßigkeiten der Serumproteinbindung von Arzneimitteln. *Arzneim Forschung / Drug Res* 28: 1037, 1978
- 99 Schüttler J., Stöckel H.: Alfentanil (R 39209) ein neues kurz-wirksames Opioid. *Pharmakokinetik und erste klinische Erfahrungen*. *Anaesthesist* 31: 10 - 14, 1982

- 100 Schulze K.: Auswirkungen der Variation von Hämatokrit, Gesamteiweiß- und Wasserstoffionenkonzentration auf die Distribution von Thiopental im menschlichen Blut. Eine in-vitro-Untersuchung. Dissertation an der LMU München, 1982
- 101 Senello L. T., Kohn F. E.: Gas chromatographic determination of thiopental in plasma using an alkali flame ionization detector. *Analytical Chemistry* 46: 752, 1974
- 102 Spring P.: Calculation of drug dosage regimens in patients with renal disease: A new nomographic method. *International J Clin Pharmacol* 11: 76 - 80, 1975
- 103 Stöckel H.: Zur klinischen Pharmakologie der Anästhetika und Anästhesieadjuvantien bei Niereninsuffizienz. *Prakt Anästh* 12: 97 - 109, 1977
- 104 Stöckel H., Hengstmann J. H., Schüttler J.: Pharmacokinetics of fentanyl as a possible explanation for recurrence of respiratory depression. *Br J Anaesth* 51: 741 - 745, 1979
- 105 Tozer T. N.: Nomogram for modification of dosage regimens in patients with chronic renal function impairment. *J Pharmacokin Biopharm* 2: 13 - 28, 1974
- 106 Tozer T. N.: Concepts basic to pharmacokinetics. *Pharmacol Ther* 12: 109 - 131, 1981
- 107 von Cube, Teschemacher H. J., Herz A. et al.: Permeation of morphine-like acting substances to their sites of antinociceptive action in the brain after intravenous and intraventricular application and dependence upon lipid-solubility. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 265: 455 - 473, 1970
- 108 Van den Noort S., Eckel R. E., Brine K. L. and Hrdlicka J.: Brain metabolism in experimental uremia. *Arch Int Med* 126: 831 - 834, 1970
- 109 Van Hamme M. J., and Ghoneim M. M.: A sensitive gas chromatographic assay for thiopentone in plasma. *Br J Anaesth* 50: 143, 1978

- 110 Wagner J. G.: Loading and maintenance doses of digoxin in patients with normal renal function and those with severely impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 14: 329 - 338, 1974
- 111 Wagner J. G.: Do you need a pharmacokinetic model, and, if so, which one? *J Pharmacokin Biopharm* 3: 6, 1975
- 112 Wagner J. G.: Linear pharmacokinetic equations allowing direct calculation of many needed pharmacokinetic parameters from the coefficients and exponents of polyexponential equations which have been fitted to the data. *J Pharmacokin Biopharm* 4: 443 - 467, 1976
- 113 Wilkinson G. R., Shand D. G.: A physiological approach to hepatic drug clearance. *Clin Pharmacol Ther* 18: 377, 1975

LEBENS LAUF

Am 12. Mai 1958 wurde ich als Tochter des Juristen Dr. Walther Weißbaur und seiner Ehefrau Agnes Weißbaur, geb. Freudling, in München geboren.

Von 1964 - 1968 besuchte ich in meiner Heimatstadt Freising die Volksschule Neustift, von wo ich 1968 in das humanistisch-neusprachliche Dom-Gymnasium Freising übertrat. Dort legte ich nach neun Schuljahren 1977 das Abitur ab.

Im Sommersemester 1978 nahm ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München das Studium der Humanmedizin auf.

Am 18. März 1980 legte ich die Ärztliche Vorprüfung ab und nahm im Mai 1980 die Doktorarbeit bei Professor Peter am Anästhesiologischen Institut in Großhadern auf. Am 26. März 1981 legte ich den Ersten Abschnitt, und am 18. März 1983 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab. Am 5. April 1984 bestand ich den schriftlichen Teil und am 16. April 1984 den mündlichen Teil des Dritten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung. Die Approbation als Arzt wurde mir am 30. April 1984 erteilt.

Seit dem 1. Juli 1984 arbeite ich als Assistenzärztin bei Professor Zöllner an der Medizinischen Poliklinik in München.

